

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 5,5 mikrograma folitropiny alfa*, co odpowiada 75 j.m. Każdy ml roztworu po sporządzeniu zawiera 75 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: biała liofilizowana peletka.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5 do 7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies, ART*), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation, IVF*), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać codziennie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykliów stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciążę bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu

leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/norodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogenne produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Metionina
Polisorbat 20
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy użyć natychmiast po otwarciu fiolki i sporządzeniu roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; proszek w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa) i aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”, a 1 ml rozpuszczalnika do rekonstytucji w 1 ml ampułko-strzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem.

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek z 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawkami z rozpuszczalnikiem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użytku.

Przed użyciem proszek GONAL-f musi być rozpuszczony w rozpuszczalniku (patrz punkt „Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

GONAL-f może być rozpuszczany z lutropiną alfa i podawany w jednym wstrzyknięciu. W tym przypadku roztwór lutropiny alfa powinien być przygotowany jako pierwszy i użyty do rozpuszczenia proszku GONAL-f.

Badania wykazały, że jednoczesne podawanie z lutropiną alfa nie zmienia istotnie aktywności, stabilności, właściwości farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych substancji czynnych.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/025
EU/1/95/001/026
EU/1/95/001/027

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 87 mikrogramów folitropiny alfa* (co odpowiada 1 200 j.m.), w celu dostarczenia 77 mikrogramów (co odpowiada 1 050 j.m.) w 1,75 ml. Każdy ml roztworu po sporządzeniu zawiera 600 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

rekonstruowany roztwór zawiera 9,45 mg alkoholu benzylowego na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: biała liofilizowana peletka.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5 do 7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies, ART*), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation, IVF*), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Wykazano pełną biorównoważność tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

W poniższej tabeli przedstawiono objętość jaką należy podać w celu dostarczenia przepisanej dawki:

Dawka (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Wielodawkowy GONAL-f można użyć do kilku wstrzyknięć, dlatego należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Z powodu występowania miejscowej reakcji na alkohol benzylowy miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać.

Poszczególne rekonstruowane fiołki powinny być przeznaczone wyłącznie do użycia przez jednego pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Rozpuszczalnik zawierający alkohol benzylowy

Po rekonstytucji dostarczoną rozpuszczalnikiem produkt leczniczy zawiera 1,23 mg alkoholu benzylowego w każdej dawce 75 j.m., co odpowiada 9,45 mg/ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Wrażliwość na lateks

Ośłona igły ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem do rekonstytucji zawiera lateks (naturalną suchą gumę), który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

W przypadku nadwrażliwości na te substancje pomocnicze dostępna jest postać (GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) niezawierająca alkoholu benzyłowego ani lateksu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwaki, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochothane procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

U królików pojedyncze podskórne wstrzyknięcie produktu po rekonstytucji 0,9% alkoholem benzylovym i 0,9% alkoholu benzylovego samodzielnie wywołało delikatne krwawienie i podostre zapalenie, a pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe wywołało łagodne zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną

dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań
Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór zachowuje stabilność przez 28 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; proszek w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off, a rozpuszczalnik do rekonstytucji w 2 ml ampułko-strzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera również strzykawki wykonane z polipropylenu i igły ze stali nierdzewnej.

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz 15 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem proszek GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml musi być rozpuszczony w 2 ml rozpuszczalnika dostarczonego w opakowaniu.

Proszek GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml nie może być łączony z innymi postaciami produktu GONAL-f w tej samej fiołce lub strzykawce.

Do sporządzenia roztworu należy zastosować wyłącznie rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce, którą po użyciu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Pudełko wielodawkowe GONAL-f zawiera zestaw strzykawek wyskalowanych w jednostkach FSH. Można również używać 1 ml strzykawek wyskalowanych w ml, oraz igłę do wstrzykiwań podskórnych (patrz punkt „Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 44 mikrogramy folitropiny alfa* (co odpowiada 600 j.m.), w celu dostarczenia 33 mikrogramów (co odpowiada 450 j.m.) w 0,75 ml. Każdy ml roztworu po sporządzeniu zawiera 600 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

rekonstruowany roztwór zawiera 9,45 mg alkoholu benzylowego na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: biała liofilizowana peletka.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5 do 7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies, ART*), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation, IVF*), doajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz doajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Wykazano pełną biorównoważność tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

W poniższej tabeli przedstawiono objętość jaką należy podać w celu dostarczenia przepisanej dawki:

Dawka (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Wielodawkowy GONAL-f można użyć do kilku wstrzyknięć, dlatego należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Z powodu występowania miejscowej reakcji na alkohol benzylowy miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać.

Poszczególne rekonstruowane fiołki powinny być przeznaczone wyłącznie do użycia przez jednego pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebyłą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Rozpuszczalnik zawierający alkohol benzylowy

Po rekonstytucji dostarczoną rozpuszczalnikiem produkt leczniczy zawiera 1,23 mg alkoholu benzylowego w każdej dawce 75 j.m., co odpowiada 9,45 mg/ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Wrażliwość na lateks

Ośłona igły ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem do rekonstytucji zawiera lateks (naturalną suchą gumę), który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

W przypadku nadwrażliwości na te substancje pomocnicze dostępna jest postać (GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) niezawierająca alkoholu benzyłowego ani lateksu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że foliotropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/norodoka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogenne produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwaki, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochothane procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

U królików pojedyncze podskórne wstrzyknięcie produktu po rekonstytucji 0,9% alkoholem benzylovym i 0,9% alkoholu benzylovego samodzielnie wywołało delikatne krwawienie i podostre zapalenie, a pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe wywołało łagodne zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną

dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań
Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór zachowuje stabilność przez 28 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; proszek w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off, a rozpuszczalnik do rekonstytucji w 1 ml ampułkostrzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera również strzykawki wykonane z polipropylenu i igły ze stali nierdzewnej.

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz 6 strzykawkę jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem proszek GONAL-f 450 j.m./0,75 ml musi być rozpuszczony w 1 ml rozpuszczalnika dostarczonego w opakowaniu.

Proszek GONAL-f 450 j.m./0,75 ml nie może być łączony z innymi postaciami produktu GONAL-f w tej samej fiolce lub strzykawce.

Do sporządzenia roztworu należy zastosować wyłącznie rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce, który po użyciu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Pudełko wielodawkowe GONAL-f zawiera zestaw strzykawek wyskalowanych w jednostkach FSH. Można również używać 1 ml strzykawek wyskalowanych w ml, oraz igłę do wstrzykiwań podskórnych (patrz punkt „Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/031

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 150 j.m./0,24 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony zawiera 150 j.m. (co odpowiada 11 mikrogramom) folitropiny alfa* w 0,24 ml roztworu.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Wykazano pełną biorównoważność tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najpóźniej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmacicze lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie

uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości

żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamaciczej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności.

Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian kłomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem

półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C maksymalnie przez 28 dni. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można przechowywać poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C, przez jednorazowy okres do 3 miesięcy. Produkt należy wyrzucić, jeśli nie został zużyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,24 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I), z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z czarną gumową wkładką.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 4 igły do użycia ze wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Przed podaniem podskórnym i w przypadku przechowywania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w lodówce wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt leczniczy osiągnął temperaturę pokojową. Wstrzykiwacza nie wolno ogrzewać za pomocą mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia pierwszego otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 150 j.m./0,24 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/036

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 300 j.m./0,48 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) folitropiny alfa* w 0,48 ml roztworu.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), doajajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz doajajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Wykazano pełną biorównoważność tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najpóźniej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmacicze lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie

uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości

żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamaciczej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności.

Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian kłomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że foliotropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2$ j.m./l (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem

półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C maksymalnie przez 28 dni. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można przechowywać poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C, przez jednorazowy okres do 3 miesięcy. Produkt należy wyrzucić, jeśli nie został zużyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,48 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I), z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z czarną gumową wkładką.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 8 igieł do użycia ze wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Przed podaniem podskórnym i w przypadku przechowywania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w lodówce wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt leczniczy osiągnął temperaturę pokojową. Wstrzykiwacza nie wolno ogrzewać za pomocą mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia pierwszego otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 300 j.m./0,48 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/033

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) folitropiny alfa* w 0,72 ml roztworu.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Wykazano pełną biorównoważność tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najpóźniej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmacicze lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie

uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości

żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności.

Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian kłomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem

półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C maksymalnie przez 28 dni. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można przechowywać poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C, przez jednorazowy okres do 3 miesięcy. Produkt należy wyrzucić, jeśli nie został zużyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,72 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I) z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z czarną gumową wkładką.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 12 igieł do użycia ze wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Przed podaniem podskórnym i w przypadku przechowywania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w lodówce wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt leczniczy osiągnął temperaturę pokojową. Wstrzykiwacza nie wolno ogrzewać za pomocą mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia pierwszego otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 450 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/034

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 900 j.m./1,44 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) folitropiny alfa* w 1,44 ml roztworu.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest wskazany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia powinny być ustalane indywidualnie w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych i w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

Wykazano pełną biorównoważność tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

W badaniach rejestracyjnych, według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczynało się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli było to konieczne w celu uzyskania właściwej ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększało się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najpóźniej co 14 dni.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Dawkę początkową można dostosowywać stopniowo: (a) poniżej 75 j.m. na dobę, jeśli na podstawie profilu klinicznego pacjentki (wiek, wskaźnik masy ciała, rezerwa jajnikowa) przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie pod względem liczby pęcherzyków; lub (b) można rozważyć dawkę powyżej 75 do maksymalnie 150 j.m. na dobę, jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie.

Należy ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH.

W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji jajników na leczenie według oceny lekarza, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu

W badaniach rejestracyjnych najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmował podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego.

W praktyce klinicznej dawka początkowa jest zazwyczaj ustalana indywidualnie w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjentki, taką jak wskaźniki rezerwy jajnikowej, wiek i wskaźnik masy ciała oraz, jeśli ma to zastosowanie, wcześniejsza reakcja jajników na stymulację jajników.

Dawka początkowa

Jeśli przewiduje się słabą reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Natomiast jeśli przewiduje się nadmierną reakcję jajników na leczenie, dawkę początkową można zmniejszyć poniżej 150 j.m.

Należy nadal ściśle monitorować odpowiedź pacjentki na leczenie na podstawie pomiaru wielkości i liczby pęcherzyków za pomocą USG i (lub) wydzielania estrogenów aż do osiągnięcia odpowiedniego stopnia dojrzałości pęcherzyków.

Produkt GONAL-f można podawać sam lub, aby zapobiec przedwczesnej luteinizacji, w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą gonadoliberyny (GnRH).

Dostosowanie dawki

Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi (słaba lub nadmierna reakcja jajników na leczenie), lekarz powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia i postępować zgodnie ze standardami opieki. W przypadku słabej reakcji dawka dobową nie powinna przekraczać 450 j.m. FSH.

Ostateczna dojrzałość pęcherzyków

Po uzyskaniu optymalnej reakcji jajników na leczenie, w celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Kobiety ze znacznym niedoborem LH i FSH

U kobiet z niedoborem LH i FSH celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest pobudzenie rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez uzyskanie ostatecznej dojrzałości po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG). GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Jeśli pacjentka nie miesiączkuje i ma małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmacicze lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie dokonanej przez lekarza oceny danego przypadku klinicznego.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej niż zastosowana w poprzednim cyklu (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie u pacjenta nie

uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że do stymulacji spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f może być realizowane wyłącznie przez pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i mających możliwość konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika niezwiązana z zespołem policystycznych jajników i o nieznanym przyczynie.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i pomocniczego fachowego personelu medycznego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien posiadać doświadczenie w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększać o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości

żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą młody wiek, beztłuszczowa masa ciała, zespół policystycznych jajników, większe dawki egzogennych gonadotropin, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi i wcześniejsze epizody OHSS, duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika oraz duża liczba oocytów pozyskanych w cyklach z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego, w przypadku pojawienia się objawów nadmiernej stymulacji jajników, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamaciczej jest większe niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności.

Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian kłomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i niezwiązane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Mechanizm działania

Hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) i hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*, LH) są wydzielane przez przedni płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na działanie GnRH i odgrywają rolę uzupełniającą w rozwoju pęcherzyka i owulacji. FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych, natomiast działanie LH odgrywa rolę w rozwoju pęcherzyka, steroidogenezie i dojrzewaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie r-hFSH powoduje wzrost stężenia inhibiny i estradiolu (E2), co prowadzi do indukcji rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie stężenia inhibiny w surowicy następuje szybko i można je obserwować już trzeciego dnia podawania r-hFSH, natomiast wzrost stężenia E2 następuje wolniej i jest zauważalny dopiero od czwartego dnia leczenia. Całkowita objętość pęcherzyków zaczyna zwiększać się po upływie 4 do 5 dni od rozpoczęcia codziennego podawania r-hFSH. W zależności od odpowiedzi pacjentki maksymalne działanie występuje po około 10 dniach od rozpoczęcia podawania r-hFSH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanym z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do stymulacji spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma interakcji farmakokinetycznych między folitropiną alfa i lutropiną alfa w przypadku, gdy oba hormony są podawane jednocześnie.

Dystrybucja

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem

półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym 14 do 17 godzin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie 9 do 11 l.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi 66%, a pozorny okres półtrwania dla fazy końcowej mieści się w zakresie 24 do 59 godzin. Proporcjonalność dawki po podaniu podskórnym wykazano do dawki 900 j.m. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 4 dni.

Eliminacja

Całkowity klirens wynosi 0,6 l/h, a około 12% dawki folitropiny alfa jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach niniejszej ChPL.

Odnotowano przypadki zaburzeń płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C maksymalnie przez 28 dni. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można przechowywać poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C, przez jednorazowy okres do 3 miesięcy. Produkt należy wyrzucić, jeśli nie został zużyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,44 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I) z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z czarną gumową wkładką.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 20 igieł do użycia ze wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Przed podaniem podskórnym i w przypadku przechowywania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w lodówce wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt leczniczy osiągnął temperaturę pokojową. Wstrzykiwacza nie wolno ogrzewać za pomocą mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia pierwszego otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 900 j.m./1,44 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/035

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Szwajcaria

lub

Merck S.L.
C/Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Hiszpania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1, 5, 10 FIOLEK PRODUKTU GONAL-f 75 J.M. I 1, 5, 10 AMPUŁKO-STRZYKAWEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 5,5 mikrograma folitropiny alfa, co odpowiada 75 j.m. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 75 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, metionina, polisorbat 20, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH) i wodorotlenek sodu (do dostosowania pH).

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka z 1 ml rozpuszczalnika

5 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
5 ampułko-strzykawk z 1 ml rozpuszczalnika

10 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
10 ampułko-strzykawk z 1 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/025 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem

EU/1/95/001/026 5 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
5 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem

EU/1/95/001/027 10 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
10 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii (Lot) rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 75 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY NA FIOLCIE Z PRODUKTEM GONAL-F 75 J.M.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 75 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM DLA
PRODUKTU GONAL-f 75 J.M.**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dla produktu GONAL-f
woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml/ampułko-strzykawkę

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ PRODUKTU GONAL-f 1050 J.M./1,75 ML
I 1 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 87 mikrogramów folitropiny alfa, co odpowiada 1 200 j.m.
Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH) i wodorotlenek sodu (do dostosowania pH).

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: woda do wstrzykiwań, 0,9% alkohol benzylowy.

Ośłona igły ampułko-strzykawki zawiera lateks.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika

15 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do wielokrotnych wstrzyknięć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Załączona ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem powinna być użyta wyłącznie do sporządzenia roztworu.

Fiolka zawierająca sporządzony roztwór powinna być używana wyłącznie przez jednego pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed sporządzeniem roztworu, nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć po upływie 28 dni.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/021 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem
15 strzykawek jednorazowego użytku

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii (Lot) rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 1050 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY NA FIOLCIE Z PRODUKTEM GONAL-F 1050 J.M./1,75 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. DATA SPORZĄDZENIA ROZTWORU

Data:

5. NUMER SERII

Lot

**6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 200 j.m./fiolkę

7. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM DLA
PRODUKTU GONAL-f 1050 J.M./1,75 ML**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml
woda do wstrzykiwań, 0,9% alkohol benzylowy

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml/ampułko-strzykawkę

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ PRODUKTU GONAL-f 450 J.M./0,75 ML
I 1 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 44 mikrogramy folitropiny alfa, co odpowiada 600 j.m. Każdy
ml odtworzonego roztworu zawiera 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan
dwuwodny, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH) i wodorotlenek sodu
(do dostosowania pH).

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: woda do wstrzykiwań, 0,9% alkohol
benzylowy.

Ośłona igły ampułko-strzykawki zawiera lateks.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z 1 ml rozpuszczalnika

6 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do wielokrotnych wstrzyknięć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Załączona ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem powinna być użyta wyłącznie do sporządzenia
roztworu.

Fiolka zawierająca sporządzony roztwór powinna być używana wyłącznie przez jednego pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć po upływie 28 dni.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/031 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem
6 strzykawek jednorazowego użytku

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii (Lot) rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 450 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY NA FIOLCIE Z PRODUKTEM GONAL-F 450 J.M. / 0,75 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. DATA SPORZĄDZENIA ROZTWORU

Data:

5. NUMER SERII

Lot

**6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

600 j.m./fiolkę

7. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM DLA
PRODUKTU GONAL-f 450 J.M./0,75 ML**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu GONAL-f 450 j.m./0,75 ml
woda do wstrzykiwań, 0,9% alkohol benzylowy

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml/ampułko-strzykawkę

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**GONAL-f 150 J.M./0,24 ML WSTRZYKIWACZ, PUDEŁKO Z 1 WSTRZYKIWACZEM
PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GONAL-f 150 j.m./0,24 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 j.m. (co odpowiada 11 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,24 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
4 igły iniekcyjne

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C przez jednorazowy okres do 3 miesięcy i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/036 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
4 igły

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 150 j.m./0,24 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

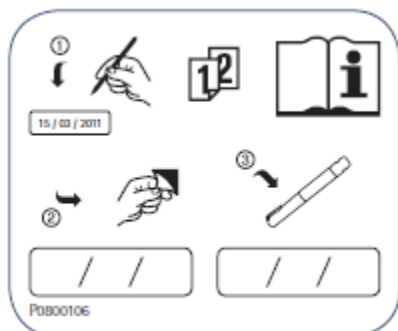
18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

ETYKIETA UMIESZCZONA NA WSTRZYKIWACZU GONAL-f 150 J.M./0,24 ML

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zapisać datę pierwszego użycia.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**GONAL-f 150 J.M./0,24 ML WSTRZYKIWACZ, TEKST ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA
WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 150 j.m./0,24 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 j.m./0,24 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**GONAL-f 300 J.M./0,48 ML WSTRZYKIWACZ, PUDEŁKO ZE WSTRZYKIWACZEM
PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GONAL-f 300 j.m./0,48 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,48 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
8 igieł iniekcyjnych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C przez jednorazowy okres do 3 miesięcy i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/033 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
8 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 300 j.m./0,48 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

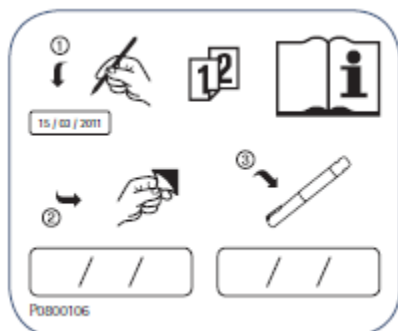
18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

ETYKIETA UMIESZCZONA NA WSTRZYKIWACZU GONAL-f 300 J.M./0,48 ML

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zapisać datę pierwszego użycia.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**GONAL-f 300 J.M./0,48 ML WSTRZYKIWACZ, TEKST ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA
WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 300 j.m./0,48 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 j.m./0,48 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**GONAL-f 450 J.M./0,72 ML, PUDEŁKO ZE WSTRZYKIWACZEM
PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GONAL-f 450 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) folitropiny alfa w 0,72 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
12 igieł iniekcyjnych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C przez jednorazowy okres do 3 miesięcy i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/034 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
12 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 450 j.m./0,72 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

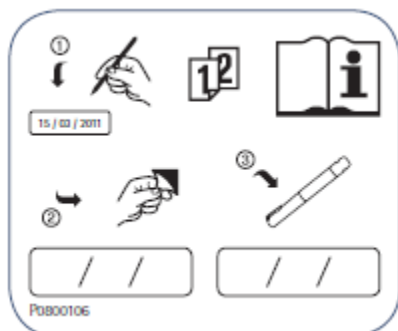
18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

ETYKIETA UMIESZCZONA NA WSTRZYKIWACZU GONAL-f 450 J.M./0,72 ML

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zapisać datę pierwszego użycia.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**GONAL-f 450 J.M./0,72 ML WSTRZYKIWACZ, TEKST ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA
WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 450 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

450 j.m./0,72 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**GONAL-f 900 J.M./1,44 ML WSTRZYKIWACZ, PUDEŁKO ZE WSTRZYKIWACZEM
PÓLAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GONAL-f 900 j.m./1,44 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) folitropiny alfa w 1,44 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
20 igieł iniekcyjnych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C przez jednorazowy okres do 3 miesięcy i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/035 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
20 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 900 j.m./1,44 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

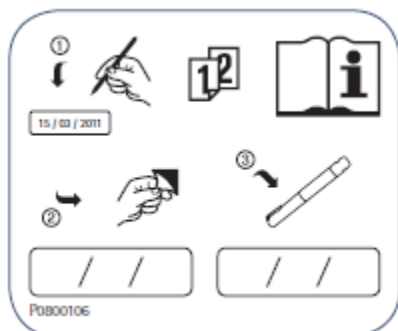
18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

ETYKIETA UMIESZCZONA NA WSTRZYKIWACZU GONAL-f 900 J.M./1,44 ML

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zapisać datę pierwszego użycia.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**GONAL-f 900 J.M./1,44 ML WSTRZYKIWACZ, TEKST ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA
WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GONAL-f 900 j.m./1,44 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
folitropina alfa
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

900 j.m./1,44 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajczkowanie) u kobiet z brakiem jajczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem kłomifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- **U kobiet:**
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznaney przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznaney przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- **U mężczyzn:**
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać

podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sód

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci wstrzyknięcia podskórnego (pod skórę).
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki („Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik”) i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;
- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Lek należy użyć natychmiast po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Lek GONAL-f nie może być podawany w mieszaniu z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu, z wyjątkiem lutropiny alfa. Badania wykazują, że te dwa leki mogą być mieszane i podawane razem, bez żadnej szkody dla obu produktów.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa.
- Każda fiolka zawiera 5,5 mikrograma folitropiny alfa.
- Po przygotowaniu końcowego roztworu do wstrzykiwań w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 75 j.m. (5,5 mikrograma) folitropiny alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, metionina, polisorbat 20 oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szklanej fiolce.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty, bezbarwny płyn w ampułko-strzykawkach o pojemności 1 ml.
- Lek GONAL-f jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek z proszkiem i odpowiednią liczbę ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

- W tym punkcie dostępne są informacje jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

2. Przygotować wszystkie akcesoria potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

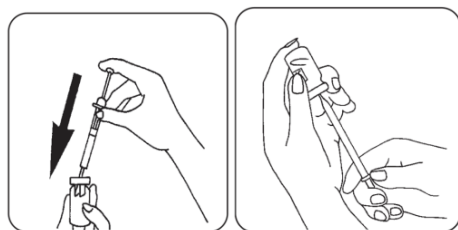
- jedna ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn),
- jedna fiolka z lekiem GONAL-f (biały proszek),
- jedna igła do przygotowania roztworu,
- jedna cienka igła do wstrzyknięcia podskórnego.

Niezawarte w opakowaniu:

- dwa gaziki nasączone alkoholem,
- pojemnik na odpady.

3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

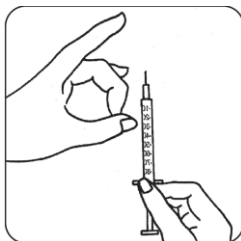
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampulko-strzykawki.
- Przymocować igłę do przygotowania roztworu do ampulko-strzykawki, wprowadzić ją do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik. Zamieszać delikatnie bez wyjmowania strzykawki. Nie potrząsać.
- Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Obrócić fiolkę do góry dnem i powoli pobrać roztwór z powrotem do ampulko-strzykawki, lekko pociągając za tłok.
- Wyjąć strzykawkę z fiolki i ostrożnie położyć strzykawkę. Nie dotykać igły i nie pozwolić aby igła dotykała jakiegokolwiek powierzchni.



(W przypadku, gdy została przepisana więcej niż jedna fiolka leku GONAL-f należy powoli ponownie wstrzyknąć roztwór do kolejnej fiolki, do momentu aż przepisana liczba fiolek z proszkiem zostanie rozpuszczona w roztworze. Jeżeli oprócz leku GONAL-f została przepisana także lutropina alfa, można mieszać oba produkty, zamiast wstrzykiwać je osobno. Po rozpuszczeniu proszku lutropiny alfa nabrać roztwór do strzykawki i wstrzyknąć go do fiolki zawierającej lek GONAL-f. Po rozpuszczeniu się proszku nabrać roztwór z powrotem do strzykawki. Należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie stosować, jeżeli nie jest on przejrzysty. W 1 ml rozpuszczalnika można rozpuścić do trzech fiolek z proszkiem.)

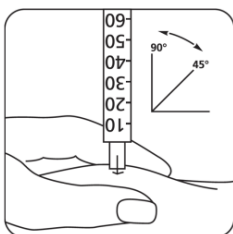
4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

- Zmienić igłę na cieńszą.
- Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza: jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, strzykawkę należy ustawić igłą skierowaną do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się w górnej jej części. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



5. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując koliste ruchy.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



6. Po wstrzyknięciu

Wyrzucić wszystkie użyte przedmioty: niezwłocznie po zakończeniu wstrzyknięcia wszystkie zużyte igły i puste pojemniki szklane bezpiecznie wyrzucić, najlepiej do pojemnika na odpady. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem klomifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- **U kobiet:**
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznaney przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznaney przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- **U mężczyzn:**
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać

podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepiwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sól, alkohol benzylowy i lateks

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Po przygotowaniu z dostarczonym rozpuszczalnikiem lek zawiera 1,23 mg alkoholu benzylowego w każdej dawce 75 j.m., co odpowiada 9,45 mg/ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Ośłona igły ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem do rekonstytucji zawiera lateks (naturalną suchą gumę), który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

W przypadku uczulenia na te składniki dostępna jest postać (GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) niezawierająca alkoholu benzylowego ani lateksu.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci wstrzyknięcia podskórnego (pod skórę). Przygotowany roztwór można używać do kilku wstrzyknięć.
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki („Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik”) i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odpowiadają skali strzykawek przeznaczonych do podawania, dostarczonych w opakowaniu.

W przypadku stosowania innej strzykawki wyskalowanej w mililitrach (ml) zamiast j.m., można pobrać odpowiednią ilość do wstrzyknięcia w ml na podstawie poniższej tabeli:

Dawka do wstrzyknięcia (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanego odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;

- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregokolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce lub na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Po przygotowaniu roztwór może być przechowywany do 28 dni.

- Na fiolce z lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy roztwór został przygotowany.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować roztworu leku GONAL-f po upływie 28 dni.

Po zakończeniu leczenia wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Proszek GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml nie może być mieszany z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu.

Proszek GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml nie może być łączony z innymi postaciami leku GONAL-f w tej samej fiolce lub strzykawce.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa.
- Każda fiolka zawiera 1 200 j.m. folitropiny alfa.
- Po rekonstytucji 1 050 j.m. (77 mikrogramów) folitropiny alfa znajduje się w 1,75 ml roztworu, co oznacza, że w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szlonej fiolce wielodawkowej.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty bezbarwny płyn w ampułko-strzykawce o pojemności 2 ml.
- Lek GONAL-f jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem oraz 15 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

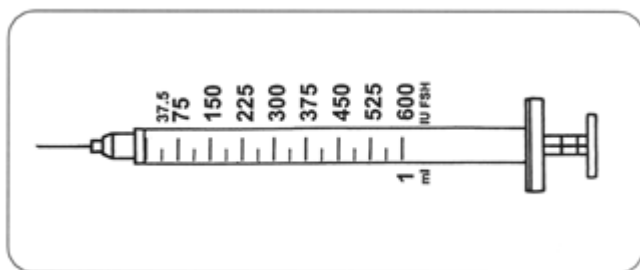
- W tym punkcie dostępne są informacje jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

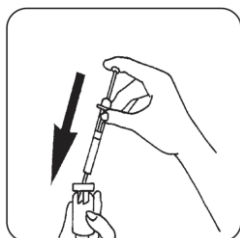
2. Przygotować wszystkie akcesoria potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- dwa gaziki nasączone alkoholem,
- ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn),
- fiolka z proszkiem GONAL-f (biały proszek),
- jedna pusta strzykawka (patrz rys. na dole).



3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

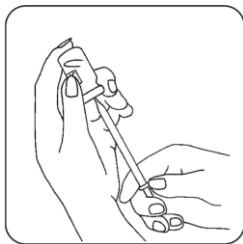
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampułko-strzykawki.
- Wziąć ampułko-strzykawkę, wprowadzić igłę do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
- Wyjąć strzykawkę do sporządzania roztworu z fiolki i wyrzucić ją (nałożyć wieczko zabezpieczające w celu uniknięcia obrażeń).
- Fiolka zawiera kilka dawek leku GONAL-f. Należy ją zachować przez kilka dni i pobierać z niej tylko przepisaną dzienną dawkę.



4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

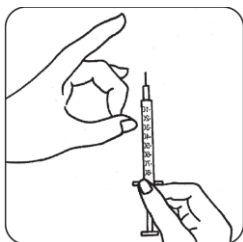
- Obracać delikatnie fiolkę z lekiem GONAL-f przygotowaną w kroku 3, nie potrząsać. Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Wziąć strzykawkę i napełnić ją powietrzem pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

- Następnie wprowadzić igłę do fiolki trzymając fiolkę korkiem skierowanym do dołu i wprowadzić powietrze do fiolki.
- Pobrać przepisaną dawkę leku GONAL-f do strzykawki do podawania leku pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).



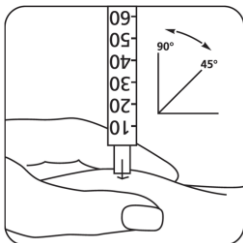
5. Usunąć ze strzykawki pęcherzyki powietrza

- Jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, strzykawkę należy ustawić igłą skierowaną do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się w górnej jej części. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



6. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując koliste ruchy.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



7. Po wstrzyknięciu

- Po zakończeniu wstrzyknięcia natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady wszystkie zużyte strzykawki.
- Przechowywać szklaną fiolkę z przygotowanym roztworem w bezpiecznym miejscu. Może ona być ponownie potrzebna. Przygotowany roztwór jest do wyłącznego użytku przez osobę, której został przepisany i nie może być podany innym pacjentom.
- W przypadku wykonywania kolejnych wstrzyknięć przygotowanego roztworu GONAL-f powtórzyć kroki od 4 do 7.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajczkowanie) u kobiet z brakiem jajczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem klomifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- **U kobiet:**
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznaney przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznaney przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- **U mężczyzn:**
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać

podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepiwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sól, alkohol benzylowy i lateks

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Po przygotowaniu z dostarczonym rozpuszczalnikiem lek zawiera 1,23 mg alkoholu benzylowego w każdej dawce 75 j.m., co odpowiada 9,45 mg/ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Ośłona igły ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem do rekonstytucji zawiera lateks (naturalną suchą gumę), który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

W przypadku uczulenia na te składniki dostępna jest postać (GONAL-f 75 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) niezawierająca alkoholu benzylowego ani lateksu.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci wstrzyknięcia podskórnego (pod skórę). Przygotowany roztwór można używać do kilku wstrzyknięć.
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki („Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik”) i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odpowiadają skali strzykawek przeznaczonych do podawania, dostarczonych w opakowaniu.

W przypadku stosowania innej strzykawki wyskalowanej w mililitrach (ml) zamiast j.m., można pobrać odpowiednią ilość do wstrzyknięcia w ml na podstawie poniższej tabeli:

Dawka do wstrzyknięcia (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanego odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;

- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregokolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce lub na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Po przygotowaniu roztwór może być przechowywany do 28 dni.

- Na fiolce z lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy roztwór został przygotowany.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować roztworu leku GONAL-f po upływie 28 dni.

Po zakończeniu leczenia wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Proszek GONAL-f 450 j.m./0,75 ml nie może być mieszany z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu. Proszek GONAL-f 450 j.m./0,75 ml nie może być łączony z innymi postaciami leku GONAL-f w tej samej fiolce lub strzykawce.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa.
- Każda fiolka zawiera 600 j.m. folitropiny alfa.
- Po rekonstytucji 450 j.m. (33 mikrogramy) folitropiny alfa znajduje się w 0,75 ml roztworu, co oznacza, że w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szlanej fiolce wielodawkowej.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty bezbarwny płyn w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml.
- Lek GONAL-f jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem oraz 6 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

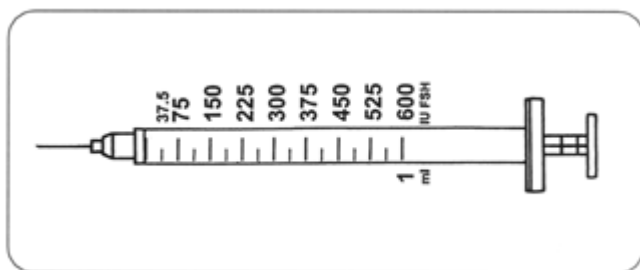
- W tym punkcie dostępne są informacje jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Wstrzyknięcie należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

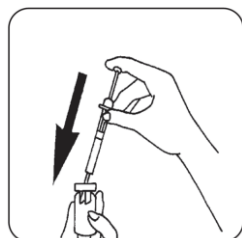
2. Przygotować wszystkie akcesoria potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- dwa gaziki nasączone alkoholem,
- ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn),
- fiolka z proszkiem GONAL-f (biały proszek),
- jedna pusta strzykawka (patrz rys. na dole).



3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

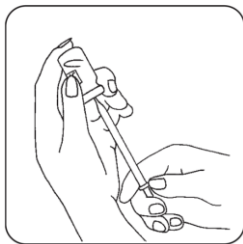
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampułko-strzykawki.
- Wziąć ampułko-strzykawkę, wprowadzić igłę do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
- Wyjąć strzykawkę do sporządzania roztworu z fiolki i wyrzucić ją (nałożyć wieczko zabezpieczające w celu uniknięcia obrażeń).
- Fiolka zawiera kilka dawek leku GONAL-f. Należy ją zachować przez kilka dni i pobierać z niej tylko przepisaną dzienną dawkę.



4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

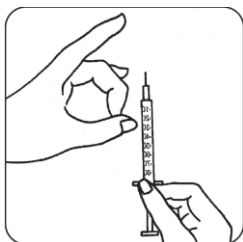
- Obracać delikatnie fiolkę z lekiem GONAL-f przygotowaną w kroku 3, nie potrząsać. Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Wziąć strzykawkę i napełnić ją powietrzem pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

- Następnie wprowadzić igłę do fiolki trzymając fiolkę korkiem skierowanym do dołu i wprowadzić powietrze do fiolki.
- Pobrać przepisaną dawkę leku GONAL-f do strzykawki do podawania leku pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).



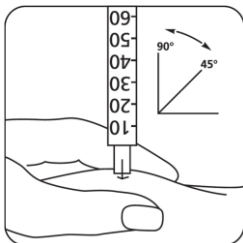
5. Usunąć ze strzykawki pęcherzyki powietrza

- Jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, strzykawkę należy ustawić igłą skierowaną do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się w górnej jej części. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



6. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując koliste ruchy.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



7. Po wstrzyknięciu

- Po zakończeniu wstrzyknięcia natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady wszystkie zużyte strzykawki.
- Przechowywać szklaną fiolkę z przygotowanym roztworem w bezpiecznym miejscu. Może ona być ponownie potrzebna. Przygotowany roztwór jest do wyłącznego użytku przez osobę, której został przepisany i nie może być podany innym pacjentom.
- W przypadku wykonywania kolejnych wstrzyknięć przygotowanego roztworu GONAL-f powtórzyć kroki od 4 do 7.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 150 j.m./0,24 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem kломifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- U **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznannej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznannej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- U **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sód

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku wstrzyknięć.
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;
- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu lub na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C jednorazowo przez okres do 3 miesięcy i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany. W tym celu do „Instrukcji stosowania” dołączona jest etykieta.

- Po otwarciu wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa
- Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 150 j.m. (11 mikrogramów) folitropiny alfa w 0,24 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 4 igły jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 10/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania

GONAL-f WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY 150 j.m./0,24 ml

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

Spis treści

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f
Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

Punkt 3 Przymocowanie igły

Punkt 4 Ustawianie dawki

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

- Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f należy przeczytać instrukcję stosowania i ulotkę dołączoną do opakowania.
- Należy zawsze przestrzegać wszystkich zaleceń zawartych w niniejszej instrukcji stosowania i udzielonych podczas szkolenia przeprowadzonego przez lekarza, ponieważ mogą się one różnić od wcześniejszych zaleceń. Te informacje pomogą zapobiec nieprawidłowemu leczeniu lub zakażeniu na skutek ukłucia się igłą lub zranienia stłuczonym szkłem.
- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest przeznaczony tylko do wstrzyknięcia podskórnego.
- Należy stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f tylko, jeśli pacjent został przeszkolony przez lekarza w zakresie jego prawidłowego stosowania.
- Lekarz poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych lekiem GONAL-f będzie potrzebnych do ukończenia leczenia.
- Wstrzyknięcia należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.
- Liczba w **okienku wskazania dawki** wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) i oznacza dawkę folitropiny alfa. Lekarz poinformuje pacjenta o liczbie j.m. folitropiny alfa, jaką należy codziennie wstrzyknąć.
- Liczba wyświetlana w **okienku wskazania dawki** jest pomocna przy:

- a. ustawieniu zalecanej dawki (rycina 1).



ryc. 1

- b. sprawdzeniu kompletności wstrzyknięcia (rycina 2).



ryc. 2

- c. odczytaniu dawki pozostałej do wstrzyknięcia za pomocą drugiego wstrzykiwacza (rycina 3).



ryc. 3

- Usunąć igłę ze wstrzykiwacza natychmiast po każdym wstrzyknięciu.

Nie należy ponownie używać igieł.

Nie używać wstrzykiwacza i (lub) igieł wspólnie z innymi osobami.

Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli został upuszczony lub jeśli jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz.

Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia jest załączony na ostatniej stronie. Dziennik leczenia należy wykorzystywać do zapisywania wstrzykniętej ilości leku.

Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.

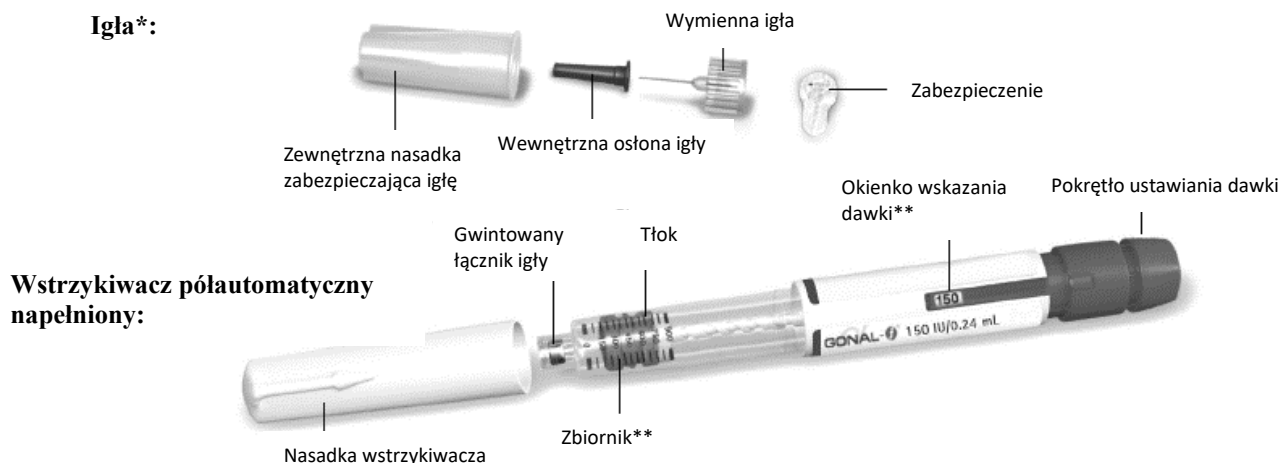
- Należy zapisywać numer dnia leczenia (kolumna 1), datę (kolumna 2), godzinę wstrzyknięcia (kolumna 3) i objętość wstrzykiwacza (kolumna 4).
- Należy zapisać zaleconą dawkę (kolumna 5).
- Przed wstrzyknięciem należy sprawdzić, czy ustawiona jest prawidłowa dawka (kolumna 6).
- Po wstrzyknięciu należy odczytać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**.
- Należy potwierdzić, że pacjent otrzymał pełną dawkę (kolumna 7) lub zapisać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**, jeśli jest inna niż „0” (kolumna 8).
- W razie potrzeby należy wykonać wstrzyknięcie używając drugiego wstrzykiwacza, ustawiając pozostałą dawkę zapisaną w punkcie „Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia” (kolumna 8).
- Pozostałą dawkę należy zapisać w punkcie „Ilość ustawiona do wstrzyknięcia” (kolumna 6) w następnym wierszu.

Używanie dziennika leczenia do zapisywania codziennego wstrzyknięcia (codziennych wstrzyknięć) umożliwia pacjentowi sprawdzanie każdego dnia, czy otrzymał pełną przepisaną dawkę.

Przykład dziennika leczenia:

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza [150 j.m./0,24 ml]	5 Zalecona dawka	6 7 8 Okienko wskazania dawki		
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia	
1	10.06.	07:00	150 j.m.	100	100	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
2	11.06.	07:00	150 j.m.	100	100	☐ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☒ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość 50 należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
2	11.06.	07:00	150 j.m.	n.d.	50	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f



*Wyłącznie w celu zilustrowania

**Liczba w okienku wskazania dawki i zbiorniku wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) leku.

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

- 1.1 Pozostawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed zastosowaniem, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie stosować mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego w celu ogrzania wstrzykiwacza.

- 1.2 Przygotować czyste miejsce i płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat kuchenny, w dobrze oświetlonym obszarze.

- 1.3 Potrzebne będą również (niedołączone do opakowania):

- waciki nasączone alkoholem i pojemnik na ostre odpady (rycina 4).

- 1.4 Należy umyć ręce mydłem i wodą, i dobrze je wytrzeć (rycina 5).

- 1.5 Używając rąk, wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f z opakowania.

Nie stosować żadnych narzędzi, stosując narzędzia można uszkodzić wstrzykiwacz.

- 1.6 Sprawdzić, czy na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym widnieje nazwa GONAL-f.

- 1.7 Sprawdzić termin ważności podany na etykiecie wstrzykiwacza (rycina 6).

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f po upływie terminu ważności, lub jeśli na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym nie widnieje nazwa GONAL-f.



ryc. 4



ryc. 5



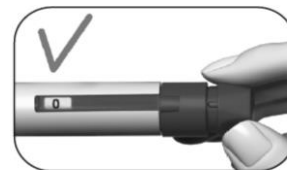
ryc. 6

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

- 2.1 Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza (rycina 7).
- 2.2 Sprawdzić, czy lek jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera żadnych cząstek stałych.



ryc. 7



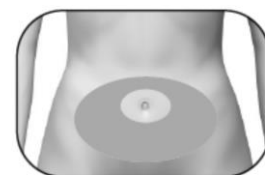
ryc. 8

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lek zmienił zabarwienie lub jest mętny, ponieważ może to spowodować zakażenie.

- 2.3 Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki jest ustawione na „0” (rycina 8).

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- 2.4 Lekarz powinien pokazać pacjentowi możliwe miejsca wstrzyknięcia wokół obszaru brzucha (rycina 9). W celu zmniejszenia podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- 2.5 Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając wacikiem nasączonym alkoholem.



ryc. 9

Nie dotykać ani nie zakrywać oczyszczonej skóry.

Punkt 3 Przymocowanie igły

Ważne: Należy zawsze upewnić się, że do każdego wstrzyknięcia używana jest nowa igła. Ponowne stosowanie igieł może spowodować zakażenie.

- 3.1 Wziąć nową igłę. Należy używać wyłącznie dostarczonych igieł jednorazowego użytku.
- 3.2 Sprawdzić, czy zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę nie jest uszkodzona.
- 3.3 Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę.
- 3.4 Sprawdzić, czy zabezpieczenie na zewnętrznej nasadce zabezpieczającej igłę nie jest uszkodzone lub poluzowane oraz czy termin ważności nie upłynął (rycina 10).
- 3.5 Usunąć zabezpieczenie (rycina 11).



ryc. 10



ryc. 11

Nie stosować igły, jeśli jest uszkodzona, minął jej termin ważności lub jeśli zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę lub zabezpieczenie są uszkodzone lub poluzowane. Stosowanie przeterminowanych igieł lub igieł z uszkodzonym zabezpieczeniem lub uszkodzoną zewnętrzną nasadką zabezpieczającą igłę może prowadzić do zakażenia. Należy wyrzucić ją do pojemnika na ostre odpady i wziąć nową igłę.

- 3.6 Przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f aż do wyczucia lekkiego oporu (rycina 12).

Nie przykręcać igły zbyt mocno, ponieważ w takim przypadku mogłoby być trudne usunięcie igły po wstrzyknięciu.

3.7 Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę, delikatnie ją ciągnąc (rycina 13).

3.8 Należy odłożyć ją do późniejszego wykorzystania (rycina 14).

Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę, ponieważ będzie zapobiegać urazowi w wyniku ułknięcia się igłą i zakażeniu po zdjęciu igły z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

3.9 Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f należy trzymać igłą skierowaną do góry (rycina 15).

3.10 Ostrożnie usunąć i wyrzucić zieloną wewnętrzną osłonę igły (rycina 16).

Nie nakładać ponownie igły z zieloną wewnętrzną osłoną igły, ponieważ może to prowadzić do urazu w wyniku ułknięcia się igłą i zakażenia.

3.11 Obserwować dokładnie koniec igły, czy pojawi się drobna kropla (drobne krople) płynu.



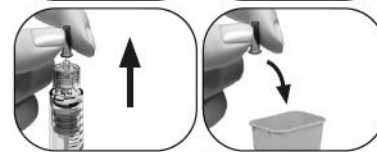
ryc. 12



ryc. 13



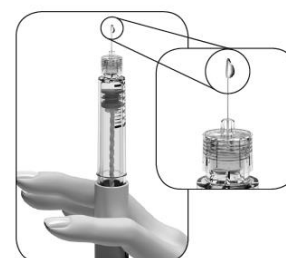
ryc. 14



ryc. 15

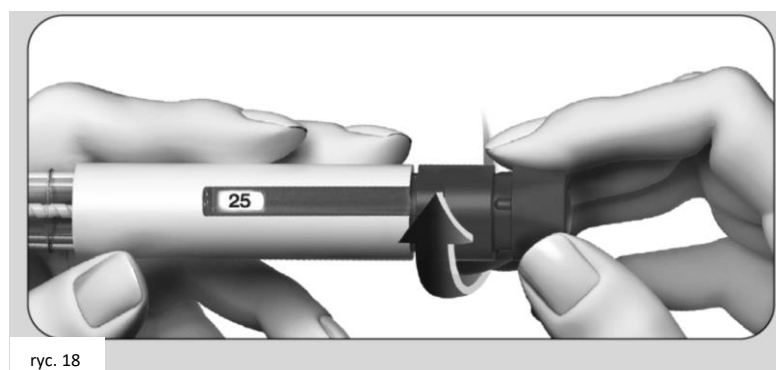
ryc. 16

Jeśli	Wtedy
Stosowanie nowego wstrzykiwacza	Sprawdzić, czy na końcu igły nie ma kropli płynu (rycina 17). - Jeśli widoczna jest drobna kropla płynu, należy przejść do Punktu 4 Ustawianie dawki. - Jeśli nie jest widoczna żadna kropla płynu na końcu igły lub w okolicy końca igły, konieczne jest wykonanie czynności opisanych na następnej stronie w celu usunięcia powietrza z systemu.
Ponowne stosowanie wstrzykiwacza	NIE jest wymagane sprawdzenie, czy widoczna jest jakakolwiek kropla płynu. Należy przejść bezpośrednio do Punktu 4 Ustawianie dawki.



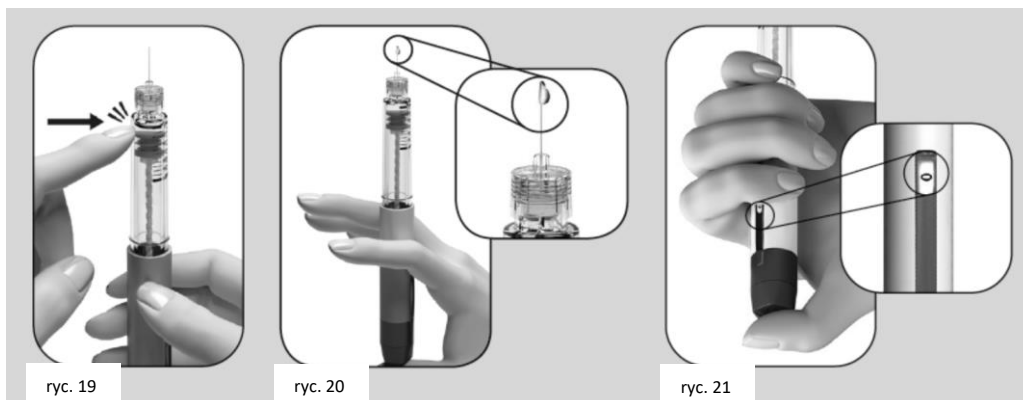
ryc. 17

Jeśli nie jest widoczna żadna drobna kropla płynu na końcu igły podczas pierwszego użycia nowego wstrzykiwacza:



ryc. 18

1. Delikatnie obrócić pokrętkę ustawiania dawki do przodu aż do **pokazania się liczby „25”** w okienku wskazania dawki (rycina 18).
 - Można obrócić z powrotem pokrętkę ustawiania dawki, jeśli minie się oznaczenie „25”.



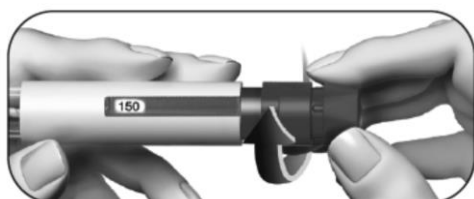
2. Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.
3. Popukać delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza (rycina 19).
4. **Nacisnąć maksymalnie** pokrętkę ustawiania dawki. Kropla płynu pojawi się na końcu igły (rycina 20).
5. Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki wskazuje „0” (rycina 21).
6. Należy przejść do **punktu 4 Ustawianie dawki**.

Jeśli nie pojawi się żadna drobna kropla płynu, należy skontaktować się z lekarzem.

Punkt 4 Ustawianie dawki

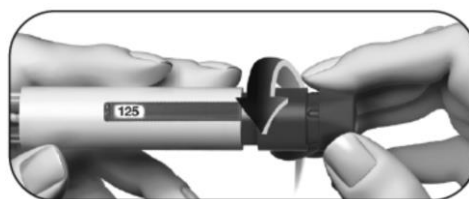
Uwaga: Wstrzykiwacz zawiera 150 j.m. folitropiny alfa. Maksymalne ustawienie pojedynczej dawki wstrzykiwacza to 150 j.m. Najmniejsze ustawienie pojedynczej dawki to 12,5 j.m. i można ją zwiększać w krokach co 12,5 j.m.

- 4.1 Obracać pokrętkę ustawiania dawki aż do pojawienia się właściwej dawki w okienku wskazania dawki.
 - Przykład: Jeśli potrzebna dawka to „150” j.m., należy potwierdzić, że okienko wskazania dawki pokazuje „150” (rycina 22). Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.



ryc. 22

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do przodu** w celu ustawienia zalecanej dawki (rycina 22).



ryc. 23

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do tyłu**, jeśli minie się właściwą dawkę (rycina 23).

- 4.2. Przed wykonaniem następnej czynności sprawdzić, czy w **okienku wskazania dawki** widoczna jest **pełna zalecana dawka**.

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

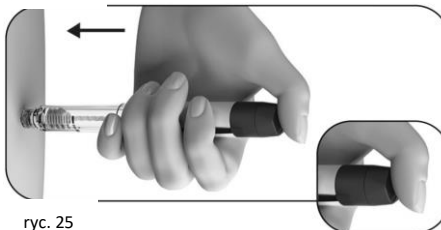
Ważne: Wstrzyknąć dawkę w sposób, w jaki pacjent został przeszkolony przez lekarza.

5.1 Powoli wbić igłę całkowicie w skórę (rycina 24).



ryc. 24

5.2 Umieścić kciuk na środku pokrętła ustawiania dawki. Powoli **nacisnąć pokrętło ustawiania dawki** i przytrzymać w celu wykonania wstrzyknięcia (rycina 25).

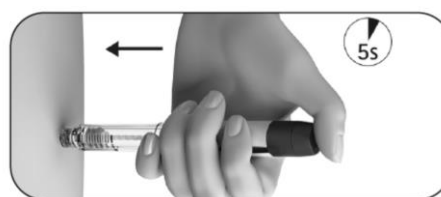


ryc. 25

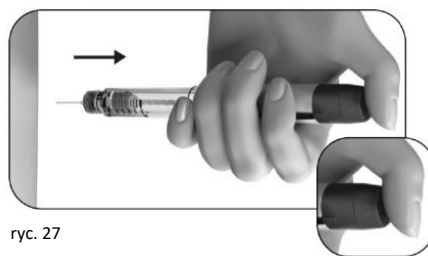
Uwaga: Im większa dawka, tym dłużej będzie trwało wstrzyknięcie.

5.3 Przed wyjęciem igły ze skóry pokrętło ustawiania dawki przytrzymać wciśnięte przez co najmniej 5 sekund (rycina 26).

- Liczba wskazująca dawkę, pokazana w **okienku wskazania dawki**, powróci na pozycję „0”.
- Po co najmniej 5 sekundach wyjąć igłę ze skóry, **jednocześnie trzymając naciśnięte pokrętło ustawiania dawki** (rycina 27).
- Po wyjęciu igły ze skóry zwolnić pokrętło ustawiania dawki.



ryc. 26



ryc. 27

Nie zwalniać pokrętła ustawiania dawki, dopóki igła nie zostanie wyjęta ze skóry.

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

6.1 Zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę umieścić na płaskiej powierzchni.

6.2 Trzymając wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f mocno jedną ręką, wsunąć igłę w zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę (rycina 28).



ryc. 28

6.3 Kontynuować dociskając igłę z założoną nasadką do stabilnej powierzchni, aż do usłyszenia „kliknięcia” („click”) (rycina 29).



ryc. 29

6.4 Przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i odkręcić igłę poprzez obrócenie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (rycina 30).



ryc. 30

ryc. 31

6.5 Bezpiecznie usunąć użytą igłę do pojemnika na ostre odpady (rycina 31). Należy obchodzić się z igłą ostrożnie, aby zapobiec zranieniu igłą.

Nie używać ponownie wykorzystanych już igieł ani **nie** używać igieł wspólnie z innymi osobami.

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

7.1 Sprawdzić, czy podano pełną dawkę:

- Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki pokazuje „0” (rycina 32).

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba „0”, podano pełną dawkę.

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba **większa niż „0”**, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest pusty. Pacjent nie otrzymał pełnej zalecanej dawki i należy postępować zgodnie z punktem 7.2 poniżej.



ryc. 32

7.2 Zakończyć częściowe wstrzyknięcie (tylko w razie potrzeby):

- W **okienku wskazania dawki** będzie pokazana brakująca liczba jednostek, którą należy wstrzyknąć nowym wstrzykiwaczem. W przedstawionym przykładzie brakująca ilość to „50” j.m. (rycina 33).

Aby podać pełną dawkę drugim wstrzykiwaczem, należy powtórzyć punkty od 1 do 8.



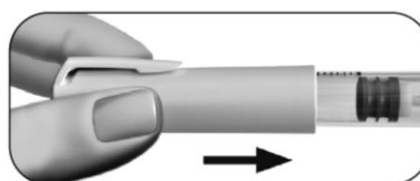
ryc. 33

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

8.1 Nałożyć z powrotem nasadkę na wstrzykiwacz w celu zapobiegnięcia zakażeniu (rycina 34).

8.2 Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w bezpiecznym miejscu i zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania.

8.3 Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać lekarza, w jaki sposób go usunąć.



ryc. 34

Nie przechowywać wstrzykiwacza z przymocowaną igłą, ponieważ może to spowodować zakażenie.

Nie stosować ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli upadł lub jeśli wstrzykiwacz jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem.

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napelnionym lekiem GONAL-f

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 150 j.m./0,24 ml	5 Zalecana dawka	6 7 8		
					Okienko wskazania dawki		
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia	
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć..... za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	150 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza

Data ostatniej aktualizacji Instrukcji stosowania: 10/2023

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 300 j.m./0,48 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem kломifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- U **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- U **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sód

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku wstrzyknięć.
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajeczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;
- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu lub na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C jednorazowo przez okres do 3 miesięcy i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany. W tym celu do „Instrukcji stosowania” dołączona jest etykieta.

- Po otwarciu wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa
- Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 300 j.m. (22 mikrogramy) folitropiny alfa w 0,48 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 8 igieł jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 10/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania

GONAL-f WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY 300 j.m./0,48 ml

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

Spis treści

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f
Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

Punkt 3 Przymocowanie igły

Punkt 4 Ustawianie dawki

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

- Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f należy przeczytać instrukcję stosowania i ulotkę dołączoną do opakowania.
- Należy zawsze przestrzegać wszystkich zaleceń zawartych w niniejszej instrukcji stosowania i udzielonych podczas szkolenia przeprowadzonego przez lekarza, ponieważ mogą się one różnić od wcześniejszych zaleceń. Te informacje pomogą zapobiec nieprawidłowemu leczeniu lub zakażeniu na skutek ukłucia się igłą lub zranienia stłuczonym szkłem.
- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest przeznaczony tylko do wstrzyknięcia podskórnego.
- Należy stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f tylko, jeśli pacjent został przeszkolony przez lekarza w zakresie jego prawidłowego stosowania.
- Lekarz poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych lekiem GONAL-f będzie potrzebnych do ukończenia leczenia.
- Wstrzyknięcia należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.
- Liczba w **okienku wskazania dawki** wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) i oznacza dawkę folitropiny alfa. Lekarz poinformuje pacjenta o liczbie j.m. folitropiny alfa, jaką należy codziennie wstrzyknąć.
- Liczba wyświetlana w **okienku wskazania dawki** jest pomocna przy:

- a. ustawieniu zalecanej dawki (rycina 1).



ryc. 1

- b. sprawdzeniu kompletności wstrzyknięcia (rycina 2).



ryc. 2

- c. odczytaniu dawki pozostałej do wstrzyknięcia za pomocą drugiego wstrzykiwacza (rycina 3).



ryc. 3

- Usunąć igłę ze wstrzykiwacza natychmiast po każdym wstrzyknięciu.

Nie należy ponownie używać igieł.

Nie używać wstrzykiwacza i (lub) igieł wspólnie z innymi osobami.

Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli został upuszczony lub jeśli jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz.

Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia jest załączony na ostatniej stronie. Dziennik leczenia należy wykorzystywać do zapisywania wstrzykniętej ilości leku.

Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.

- Należy zapisywać numer dnia leczenia (kolumna 1), datę (kolumna 2), godzinę wstrzyknięcia (kolumna 3) i objętość wstrzykiwacza (kolumna 4).
- Należy zapisać zaleconą dawkę (kolumna 5).
- Przed wstrzyknięciem należy sprawdzić, czy ustawiona jest prawidłowa dawka (kolumna 6).
- Po wstrzyknięciu należy odczytać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**.
- Należy potwierdzić, że pacjent otrzymał pełną dawkę (kolumna 7) lub zapisać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**, jeśli jest inna niż „0” (kolumna 8).
- W razie potrzeby należy wykonać wstrzyknięcie używając drugiego wstrzykiwacza, ustawiając pozostałą dawkę zapisaną w punkcie „Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia” (kolumna 8).
- Pozostałą dawkę należy zapisać w punkcie „Ilość ustawiona do wstrzyknięcia” (kolumna 6) w następnym wierszu.

Używanie dziennika leczenia do zapisywania codziennego wstrzyknięcia (codziennych wstrzyknięć) umożliwia pacjentowi sprawdzanie każdego dnia, czy otrzymał pełną przepisaną dawkę.

Przykład dziennika leczenia:

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 300 j.m./0,48 ml	5 Zalecona dawka	6	7	8
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Okienko wskazania dawki	
						Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia	
1	10.06.	07:00	300 j.m.	125	125	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
2	11.06.	07:00	300 j.m.	125	125	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
3	12.06.	07:00	300 j.m.	125	125	☐ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☒ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość 75 należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
3	12.06.	07:00	300 j.m.	n.d.	75	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f



*Wyłącznie w celu zilustrowania

**Liczba w okienku wskazania dawki i zbiorniku wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) leku.

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

- 1.1 Pozostawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed zastosowaniem, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie stosować mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego w celu ogrzania wstrzykiwacza.

- 1.2 Przygotować czyste miejsce i płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat kuchenny, w dobrze oświetlonym obszarze.

- 1.3 Potrzebne będą również (niedołączone do opakowania):

- waciki nasączone alkoholem i pojemnik na ostre odpady (rycina 4).

- 1.4 Należy umyć ręce mydłem i wodą, i dobrze je wytrzeć (rycina 5).

- 1.5 Używając rąk, wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f z opakowania.

Nie stosować żadnych narzędzi, stosując narzędzia można uszkodzić wstrzykiwacz.

- 1.6 Sprawdzić, czy na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym widnieje nazwa GONAL-f.

- 1.7 Sprawdzić termin ważności podany na etykiecie wstrzykiwacza (rycina 6).

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f po upływie terminu ważności, lub jeśli na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym nie widnieje nazwa GONAL-f.



ryc. 4



ryc. 5



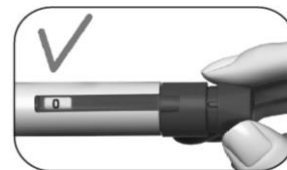
ryc. 6

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

- 2.1 Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza (rycina 7).
- 2.2 Sprawdzić, czy lek jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera żadnych cząstek stałych.



ryc. 7



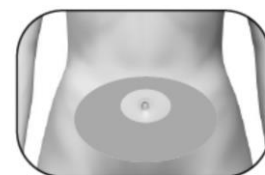
ryc. 8

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lek zmienił zabarwienie lub jest mętny, ponieważ może to spowodować zakażenie.

- 2.3 Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki jest ustawione na „0” (rycina 8).

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- 2.4 Lekarz powinien pokazać pacjentowi możliwe miejsca wstrzyknięcia wokół obszaru brzucha (rycina 9). W celu zmniejszenia podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- 2.5 Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając wacikiem nasączonym alkoholem.



ryc. 9

Nie dotykać ani nie zakrywać oczyszczonej skóry.

Punkt 3 Przymocowanie igły

Ważne: Należy zawsze upewnić się, że do każdego wstrzyknięcia używana jest nowa igła. Ponowne stosowanie igieł może spowodować zakażenie.

- 3.1 Wziąć nową igłę. Należy używać wyłącznie dostarczonych igieł jednorazowego użytku.
- 3.2 Sprawdzić, czy zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę nie jest uszkodzona.
- 3.3 Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę.
- 3.4 Sprawdzić, czy zabezpieczenie na zewnętrznej nasadce zabezpieczającej igłę nie jest uszkodzone lub poluzowane oraz czy termin ważności nie upłynął (rycina 10).
- 3.5 Usunąć zabezpieczenie (rycina 11).



ryc. 10



ryc. 11

Nie stosować igły, jeśli jest uszkodzona, minął jej termin ważności lub jeśli zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę lub zabezpieczenie są uszkodzone lub poluzowane. Stosowanie przeterminowanych igieł lub igieł z uszkodzonym zabezpieczeniem lub uszkodzoną zewnętrzną nasadką zabezpieczającą igłę może prowadzić do zakażenia. Należy wyrzucić ją do pojemnika na ostre odpady i wziąć nową igłę.

- 3.6 Przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f aż do wyczucia lekkiego oporu (rycina 12).

Nie przykręcać igły zbyt mocno, ponieważ w takim przypadku mogłoby być trudne usunięcie igły po wstrzyknięciu.

3.7 Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę, delikatnie ją ciągnąc (rycina 13).

3.8 Należy odłożyć ją do późniejszego wykorzystania (rycina 14).

Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę, ponieważ będzie zapobiegać urazowi w wyniku ukłucia się igłą i zakażeniu po zdjęciu igły z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

3.9 Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f należy trzymać igłą skierowaną do góry (rycina 15).

3.10 Ostrożnie usunąć i wyrzucić zieloną wewnętrzną osłonę igły (rycina 16).

Nie nakładać ponownie igły z zieloną wewnętrzną osłoną igły, ponieważ może to prowadzić do urazu w wyniku ukłucia się igłą i zakażenia.

3.11 Obserwować dokładnie koniec igły, czy pojawi się drobna kropla (drobne krople) płynu.



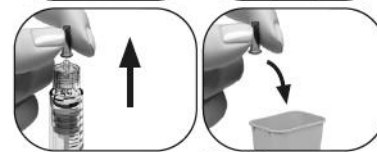
ryc. 12



ryc. 13



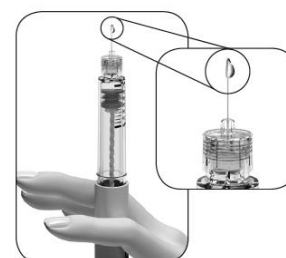
ryc. 14



ryc. 15

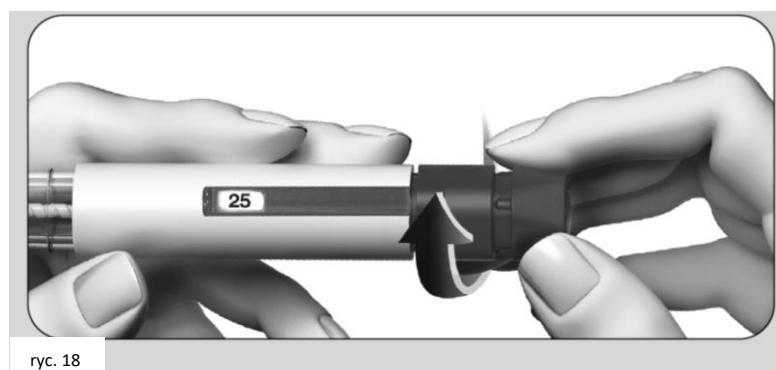
ryc. 16

Jeśli	Wtedy
Stosowanie nowego wstrzykiwacza	Sprawdzić, czy na końcu igły nie ma kropli płynu (rycina 17). • Jeśli widoczna jest drobna kropla płynu, należy przejść do Punktu 4 Ustawianie dawki. • Jeśli nie jest widoczna żadna kropla płynu na końcu igły lub w okolicy końca igły, konieczne jest wykonanie czynności opisanych na następnej stronie w celu usunięcia powietrza z systemu.
Ponowne stosowanie wstrzykiwacza	NIE jest wymagane sprawdzenie, czy widoczna jest jakakolwiek kropla płynu. Należy przejść bezpośrednio do Punktu 4 Ustawianie dawki.



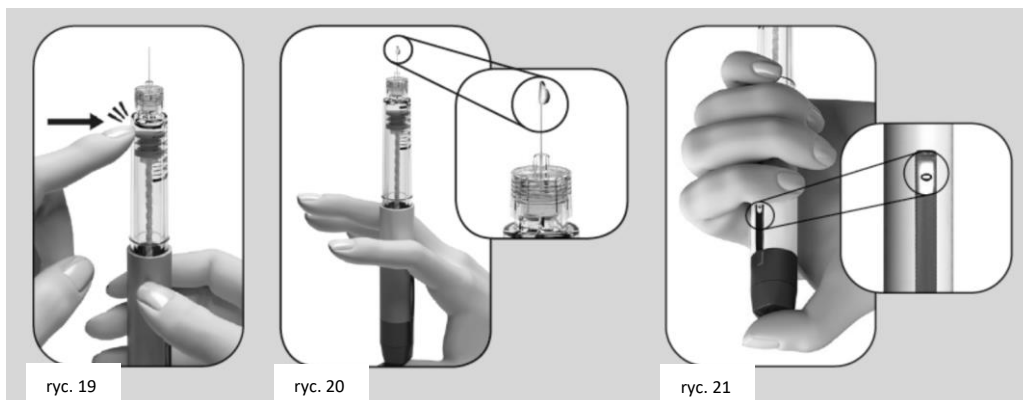
ryc. 17

Jeśli nie jest widoczna żadna drobna kropla płynu na końcu igły podczas pierwszego użycia nowego wstrzykiwacza:



ryc. 18

1. Delikatnie obrócić pokrętkę ustawiania dawki do przodu aż do **pokazania się liczby „25”** w okienku wskazania dawki (rycina 18).
 - Można obrócić z powrotem pokrętkę ustawiania dawki, jeśli minie się oznaczenie „25”.



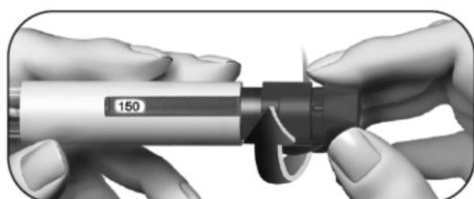
2. Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.
3. Popukać delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza (rycina 19).
4. **Nacisnąć maksymalnie** pokrętkę ustawiania dawki. Kropla płynu pojawi się na końcu igły (rycina 20).
5. Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki wskazuje „0” (rycina 21).
6. Należy przejść do **punktu 4 Ustawianie dawki**.

Jeśli nie pojawi się żadna drobna kropla płynu, należy skontaktować się z lekarzem.

Punkt 4 Ustawianie dawki

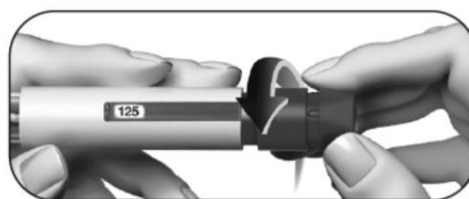
Uwaga: Wstrzykiwacz zawiera 300 j.m. folitropiny alfa. Maksymalne ustawienie pojedynczej dawki wstrzykiwacza to 300 j.m. Najmniejsze ustawienie pojedynczej dawki to 12,5 j.m. i można ją zwiększać w krokach co 12,5 j.m.

- 4.1 Obracać pokrętkę ustawiania dawki aż do pojawienia się właściwej dawki w okienku wskazania dawki.
 - Przykład: Jeśli potrzebna dawka to „150” j.m., należy potwierdzić, że okienko wskazania dawki pokazuje „150” (rycina 22). Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.



ryc. 22

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do przodu** w celu ustawienia zalecanej dawki (rycina 22).



ryc. 23

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do tyłu**, jeśli minie się właściwą dawkę (rycina 23).

- 4.2. Przed wykonaniem następnej czynności sprawdzić, czy w **okienku wskazania dawki** widoczna jest **pełna zalecana dawka**.

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

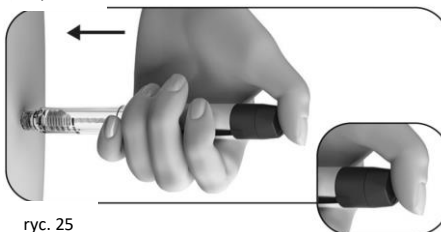
Ważne: Wstrzyknąć dawkę w sposób, w jaki pacjent został przeszkolony przez lekarza.

5.1 Powoli wbić igłę całkowicie w skórę (rycina 24).



ryc. 24

5.2 Umieścić kciuk na środku pokrętła ustawiania dawki. Powoli **nacisnąć pokrętło ustawiania dawki** i przytrzymać w celu wykonania wstrzyknięcia (rycina 25).

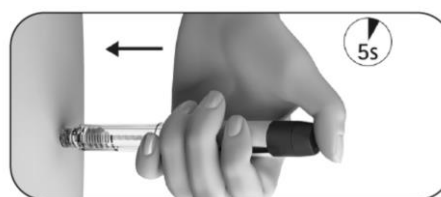


ryc. 25

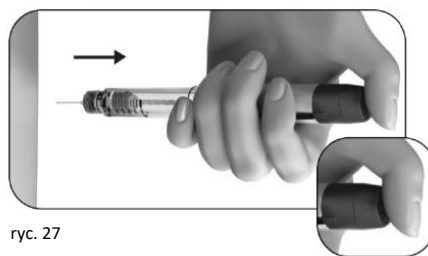
Uwaga: Im większa dawka, tym dłużej będzie trwało wstrzyknięcie.

5.3 Przed wyjęciem igły ze skóry pokrętło ustawiania dawki przytrzymać wciśnięte przez co najmniej 5 sekund (rycina 26).

- Liczba wskazująca dawkę, pokazana w **okienku wskazania dawki**, powróci na pozycję „0”.
- Po co najmniej 5 sekundach wyjąć igłę ze skóry, **jednocześnie trzymając naciśnięte pokrętło ustawiania dawki** (rycina 27).
- Po wyjęciu igły ze skóry zwolnić pokrętło ustawiania dawki.



ryc. 26



ryc. 27

Nie zwalniać pokrętła ustawiania dawki, dopóki igła nie zostanie wyjęta ze skóry.

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

6.1 Zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę umieścić na płaskiej powierzchni.

6.2 Trzymając wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f mocno jedną ręką, wsunąć igłę w zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę (rycina 28).



ryc. 28

6.3 Kontynuować dociskając igłę z założoną nasadką do stabilnej powierzchni, aż do usłyszenia „kliknięcia” („click”) (rycina 29).



ryc. 29

6.4 Przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i odkręcić igłę poprzez obrócenie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (rycina 30).



ryc. 30

6.5 Bezpiecznie usunąć użytą igłę do pojemnika na ostre odpady. (rycina 31). Należy obchodzić się z igłą ostrożnie, aby zapobiec zranieniu igłą.

ryc. 31

Nie używać ponownie wykorzystanych już igieł ani **nie** używać igieł wspólnie z innymi osobami.

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

7.1 Sprawdzić, czy podano pełną dawkę:

- Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki pokazuje „0” (rycina 32).

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba „0”, podano pełną dawkę.

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba **większa niż „0”**, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest pusty. Pacjent nie otrzymał pełnej zalecanej dawki i należy postępować zgodnie z punktem 7.2 poniżej.



ryc. 32

7.2 Zakończyć częściowe wstrzyknięcie (tylko w razie potrzeby):

- W **okienku wskazania dawki** będzie pokazana brakująca liczba jednostek, którą należy wstrzyknąć nowym wstrzykiwaczem. W przedstawionym przykładzie brakująca ilość to „50” j.m. (rycina 33).

Aby podać pełną dawkę drugim wstrzykiwaczem, należy powtórzyć punkty od 1 do 8.



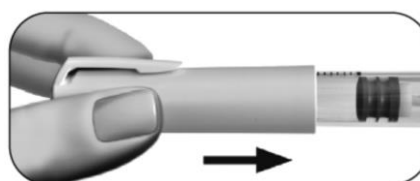
ryc. 33

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

8.1 Nałożyć z powrotem nasadkę na wstrzykiwacz w celu zapobiegnięcia zakażeniu (rycina 34).

8.2 Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w bezpiecznym miejscu i zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania.

8.3 Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać lekarza, w jaki sposób go usunąć.



ryc. 34

Nie przechowywać wstrzykiwacza z przymocowaną igłą, ponieważ może to spowodować zakażenie.

Nie stosować ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli upadł lub jeśli wstrzykiwacz jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem.

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napelnionym lekiem GONAL-f

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 300 j.m./0,48 ml	5 Zalecana dawka	6 7 8		
					Okienko wskazania dawki		
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia	
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć..... za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	300 j.m.			☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza

Data ostatniej aktualizacji Instrukcji stosowania: 10/2023

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 450 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem klomifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- U **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznaney przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznaney przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- U **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sód

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku wstrzyknięć.
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;
- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu lub na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C jednorazowo przez okres do 3 miesięcy i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany. W tym celu do „Instrukcji stosowania” dołączona jest etykieta.

- Po otwarciu wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa
- Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 450 j.m. (33 mikrogramy) folitropiny alfa w 0,72 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 12 igieł jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 10/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania

GONAL-f WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY 450 j.m./0,72 ml

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

Spis treści

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f
Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

Punkt 3 Przymocowanie igły

Punkt 4 Ustawianie dawki

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

- Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f należy przeczytać instrukcję stosowania i ulotkę dołączoną do opakowania.
- Należy zawsze przestrzegać wszystkich zaleceń zawartych w niniejszej instrukcji stosowania i udzielonych podczas szkolenia przeprowadzonego przez lekarza, ponieważ mogą się one różnić od wcześniejszych zaleceń. Te informacje pomogą zapobiec nieprawidłowemu leczeniu lub zakażeniu na skutek ukłucia się igłą lub zranienia stłuczonym szkłem.
- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest przeznaczony tylko do wstrzyknięcia podskórnego.
- Należy stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f tylko, jeśli pacjent został przeszkolony przez lekarza w zakresie jego prawidłowego stosowania.
- Lekarz poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych lekiem GONAL-f będzie potrzebnych do ukończenia leczenia.
- Wstrzyknięcia należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.
- Liczba w **okienku wskazania dawki** wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) i oznacza dawkę folitropiny alfa. Lekarz poinformuje pacjenta o liczbie j.m. folitropiny alfa, jaką należy codziennie wstrzyknąć.
- Liczba wyświetlana w **okienku wskazania dawki** jest pomocna przy:

- a. ustawieniu zalecanej dawki (rycina 1).



ryc. 1

- b. sprawdzeniu kompletności wstrzyknięcia (rycina 2).



ryc. 2

- c. odczytaniu dawki pozostałej do wstrzyknięcia za pomocą drugiego wstrzykiwacza (rycina 3).



ryc. 3

- Usunąć igłę ze wstrzykiwacza natychmiast po każdym wstrzyknięciu.

Nie należy ponownie używać igieł.

Nie używać wstrzykiwacza i (lub) igieł wspólnie z innymi osobami.

Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli został upuszczony lub jeśli jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz.

Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia jest załączony na ostatniej stronie. Dziennik leczenia należy wykorzystywać do zapisywania wstrzykniętej ilości leku.

Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.

- Należy zapisywać numer dnia leczenia (kolumna 1), datę (kolumna 2), godzinę wstrzyknięcia (kolumna 3) i objętość wstrzykiwacza (kolumna 4).
- Należy zapisać zaleconą dawkę (kolumna 5).
- Przed wstrzyknięciem należy sprawdzić, czy ustawiona jest prawidłowa dawka (kolumna 6).
- Po wstrzyknięciu należy odczytać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**.
- Należy potwierdzić, że pacjent otrzymał pełną dawkę (kolumna 7) lub zapisać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**, jeśli jest inna niż „0” (kolumna 8).
- W razie potrzeby należy wykonać wstrzyknięcie używając drugiego wstrzykiwacza, ustawiając pozostałą dawkę zapisaną w punkcie „Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia” (kolumna 8).
- Pozostałą dawkę należy zapisać w punkcie „Ilość ustawiona do wstrzyknięcia” (kolumna 6) w następnym wierszu.

Używanie dziennika leczenia do zapisywania codziennego wstrzyknięcia (codziennych wstrzyknięć) umożliwia pacjentowi sprawdzanie każdego dnia, czy otrzymał pełną przepisaną dawkę.

Przykład dziennika leczenia:

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 450 j.m./0,72 ml	5 Zalecona dawka	6	7	8
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Okienko wskazania dawki Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia	
1	10.06.	07:00	450 j.m.	175	175	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
2	11.06.	07:00	450 j.m.	175	175	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
3	12.06.	07:00	450 j.m.	175	175	☐ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☒ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość 75 należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
3	12.06.	07:00	450 j.m.	n.d.	75	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f



*Wyłącznie w celu zilustrowania

**Liczba w okienku wskazania dawki i zbiorniku wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) leku.

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

- 1.1 Pozostawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed zastosowaniem, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie stosować mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego w celu ogrzania wstrzykiwacza.

- 1.2 Przygotować czyste miejsce i płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat kuchenny, w dobrze oświetlonym obszarze.

- 1.3 Potrzebne będą również (niedołączone do opakowania):

- waciki nasączone alkoholem i pojemnik na ostre odpady (rycina 4).

- 1.4 Należy umyć ręce mydłem i wodą, i dobrze je wytrzeć (rycina 5).

- 1.5 Używając rąk, wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f z opakowania.

Nie stosować żadnych narzędzi, stosując narzędzia można uszkodzić wstrzykiwacz.

- 1.6 Sprawdzić, czy na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym widnieje nazwa GONAL-f.

- 1.7 Sprawdzić termin ważności podany na etykiecie wstrzykiwacza (rycina 6).

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f po upływie terminu ważności, lub jeśli na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym nie widnieje nazwa GONAL-f.



ryc. 4



ryc. 5



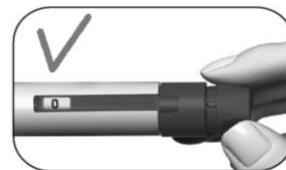
ryc. 6

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

- 2.1 Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza (rycina 7).
- 2.2 Sprawdzić, czy lek jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera żadnych cząstek stałych.



ryc. 7



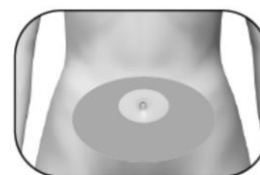
ryc. 8

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lek zmienił zabarwienie lub jest mętny, ponieważ może to spowodować zakażenie.

- 2.3 Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki jest ustawione na „0” (rycina 8).

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- 2.4 Lekarz powinien pokazać pacjentowi możliwe miejsca wstrzyknięcia wokół obszaru brzucha (rycina 9). W celu zmniejszenia podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- 2.5 Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając wacikiem nasączonym alkoholem.



ryc. 9

Nie dotykać ani nie zakrywać oczyszczonej skóry.

Punkt 3 Przymocowanie igły

Ważne: Należy zawsze upewnić się, że do każdego wstrzyknięcia używana jest nowa igła. Ponowne stosowanie igieł może spowodować zakażenie.

- 3.1 Wziąć nową igłę. Należy używać wyłącznie dostarczonych igieł jednorazowego użytku.
- 3.2 Sprawdzić, czy zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę nie jest uszkodzona.
- 3.3 Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę.
- 3.4 Sprawdzić, czy zabezpieczenie na zewnętrznej nasadce zabezpieczającej igłę nie jest uszkodzone lub poluzowane oraz czy termin ważności nie upłynął (rycina 10).
- 3.5 Usunąć zabezpieczenie (rycina 11).



ryc. 10



ryc. 11

Nie stosować igły, jeśli jest uszkodzona, minął jej termin ważności lub jeśli zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę lub zabezpieczenie są uszkodzone lub poluzowane. Stosowanie przeterminowanych igieł lub igieł z uszkodzonym zabezpieczeniem lub uszkodzoną zewnętrzną nasadką zabezpieczającą igłę może prowadzić do zakażenia. Należy wyrzucić ją do pojemnika na ostre odpady i wziąć nową igłę.

- 3.6 Przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f aż do wyczucia lekkiego oporu (rycina 12).

Nie przykręcać igły zbyt mocno, ponieważ w takim przypadku mogłoby być trudne usunięcie igły po wstrzyknięciu.

3.7 Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę, delikatnie ją ciągnąc (rycina 13).

3.8 Należy odłożyć ją do późniejszego wykorzystania (rycina 14).

Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę, ponieważ będzie zapobiegać urazowi w wyniku ukłucia się igłą i zakażeniu po zdjęciu igły z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

3.9 Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f należy trzymać igłą skierowaną do góry (rycina 15).

3.10 Ostrożnie usunąć i wyrzucić zieloną wewnętrzną osłonę igły (rycina 16).

Nie nakładać ponownie igły z zieloną wewnętrzną osłoną igły, ponieważ może to prowadzić do urazu w wyniku ukłucia się igłą i zakażenia.

3.11 Obserwować dokładnie koniec igły, czy pojawi się drobna kropla (drobne krople) płynu.



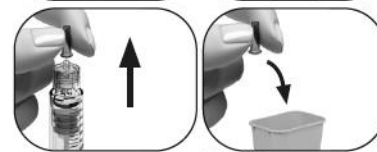
ryc. 12



ryc. 13



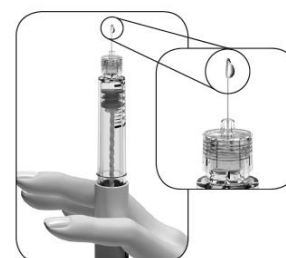
ryc. 14



ryc. 15

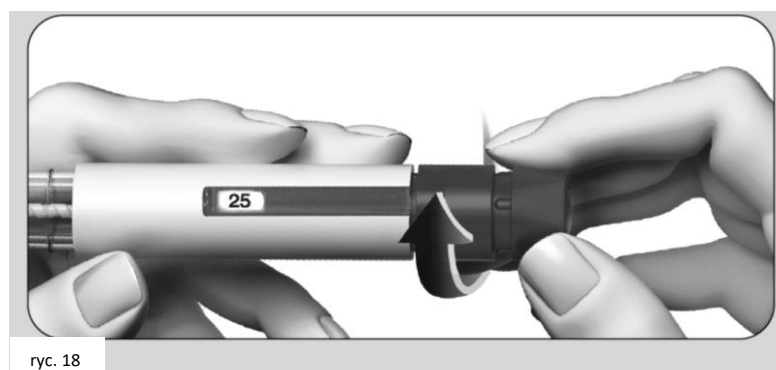
ryc. 16

Jeśli	Wtedy
Stosowanie nowego wstrzykiwacza	Sprawdzić, czy na końcu igły nie ma kropli płynu (rycina 17). - Jeśli widoczna jest drobna kropla płynu, należy przejść do Punktu 4 Ustawianie dawki. - Jeśli nie jest widoczna żadna kropla płynu na końcu igły lub w okolicy końca igły, konieczne jest wykonanie czynności opisanych na następnej stronie w celu usunięcia powietrza z systemu.
Ponowne stosowanie wstrzykiwacza	NIE jest wymagane sprawdzenie, czy widoczna jest jakakolwiek kropla płynu. Należy przejść bezpośrednio do Punktu 4 Ustawianie dawki.



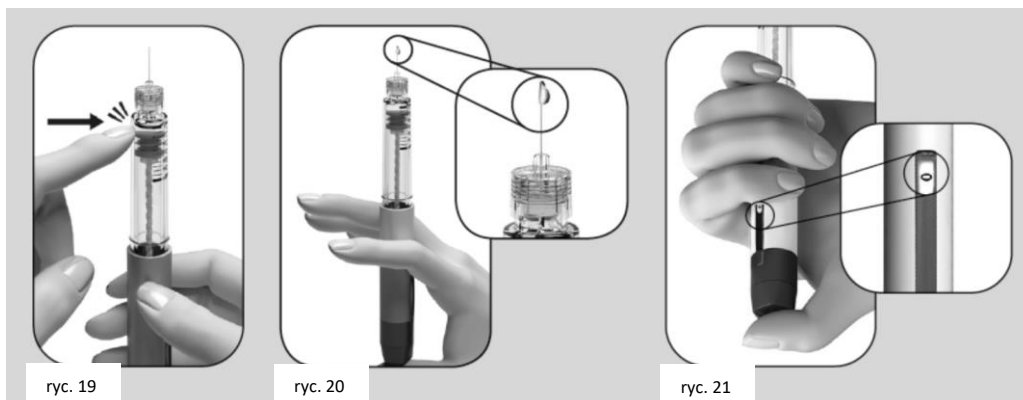
ryc. 17

Jeśli nie jest widoczna żadna drobna kropla płynu na końcu igły podczas pierwszego użycia nowego wstrzykiwacza:



ryc. 18

1. Delikatnie obrócić pokrętkę ustawiania dawki do przodu aż do **pokazania się liczby „25”** w okienku wskazania dawki (rycina 18).
 - Można obrócić z powrotem pokrętkę ustawiania dawki, jeśli minie się oznaczenie „25”.



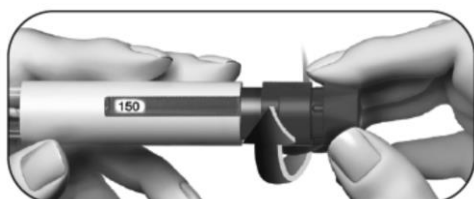
2. Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.
3. Popukać delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza (rycina 19).
4. **Nacisnąć maksymalnie** pokrętkę ustawiania dawki. Kropla płynu pojawi się na końcu igły (rycina 20).
5. Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki wskazuje „0” (rycina 21).
6. Należy przejść do **punktu 4 Ustawianie dawki**.

Jeśli nie pojawi się żadna drobna kropla płynu, należy skontaktować się z lekarzem.

Punkt 4 Ustawianie dawki

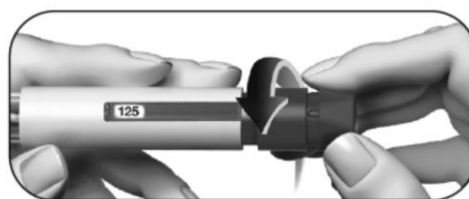
Uwaga: Wstrzykiwacz zawiera 450 j.m. folitropiny alfa. Maksymalne ustawienie pojedynczej dawki wstrzykiwacza to 450 j.m. Najmniejsze ustawienie pojedynczej dawki to 12,5 j.m. i można ją zwiększać w krokach co 12,5 j.m.

- 4.1 Obracać pokrętkę ustawiania dawki aż do pojawienia się właściwej dawki w okienku wskazania dawki.
 - Przykład: Jeśli potrzebna dawka to „150” j.m., należy potwierdzić, że okienko wskazania dawki pokazuje „150” (rycina 22). Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.



ryc. 22

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do przodu** w celu ustawienia zalecanej dawki (rycina 22).



ryc. 23

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do tyłu**, jeśli minie się właściwą dawkę (rycina 23).

- 4.2. Przed wykonaniem następnej czynności sprawdzić, czy w **okienku wskazania dawki** widoczna jest **pełna zalecana dawka**.

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

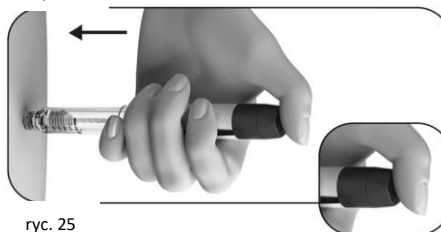
Ważne: Wstrzyknąć dawkę w sposób, w jaki pacjent został przeszkolony przez lekarza.

5.1 Powoli wbić igłę całkowicie w skórę (rycina 24).



ryc. 24

5.2 Umieścić kciuk na środku pokrętła ustawiania dawki. Powoli **nacisnąć pokrętło ustawiania dawki** i przytrzymać w celu wykonania wstrzyknięcia (rycina 25).

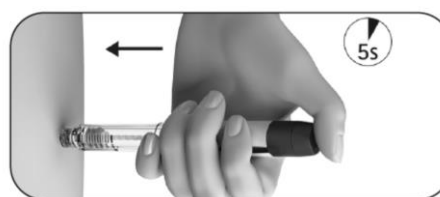


ryc. 25

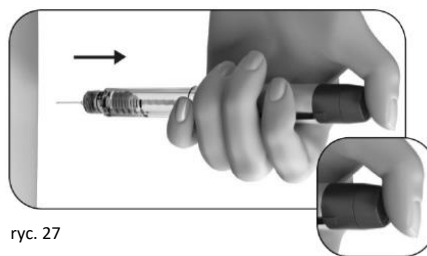
Uwaga: Im większa dawka, tym dłużej będzie trwało wstrzyknięcie.

5.3 Przed wyjęciem igły ze skóry pokrętło ustawiania dawki przytrzymać wciśnięte przez co najmniej 5 sekund (rycina 26).

- Liczba wskazująca dawkę, pokazana w **okienku wskazania dawki**, powróci na pozycję „0”.
- Po co najmniej 5 sekundach wyjąć igłę ze skóry, **jednocześnie trzymając naciśnięte pokrętło ustawiania dawki** (rycina 27).
- Po wyjęciu igły ze skóry zwolnić pokrętło ustawiania dawki.



ryc. 26



ryc. 27

Nie zwalniać pokrętła ustawiania dawki, dopóki igła nie zostanie wyjęta ze skóry.

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

6.1 Zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę umieścić na płaskiej powierzchni.

6.2 Trzymając wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony lekiem GONAL-f mocno jedną ręką, wsunąć igłę w zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę (rycina 28).



ryc. 28

6.3 Kontynuować dociskając igłę z założoną nasadką do stabilnej powierzchni, aż do usłyszenia „kliknięcia” („click”) (rycina 29).



ryc. 29

6.4 Przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i odkręcić igłę poprzez obrócenie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (rycina 30).



ryc. 30

ryc. 31

6.5 Bezpiecznie usunąć użytą igłę do pojemnika na ostre odpady. (rycina 31). Należy obchodzić się z igłą ostrożnie, aby zapobiec zranieniu igłą.

Nie używać ponownie wykorzystanych już igieł ani **nie** używać igieł wspólnie z innymi osobami.

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

7.1 Sprawdzić, czy podano pełną dawkę:

- Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki pokazuje „0” (rycina 32).

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba „0”, podano pełną dawkę.

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba **większa niż „0”**, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest pusty. Pacjent nie otrzymał pełnej zalecanej dawki i należy postępować zgodnie z punktem 7.2 poniżej.



ryc. 32

7.2 Zakończyć częściowe wstrzyknięcie (tylko w razie potrzeby):

- W **okienku wskazania dawki** będzie pokazana brakująca liczba jednostek, którą należy wstrzyknąć nowym wstrzykiwaczem. W przedstawionym przykładzie brakująca ilość to „50” j.m. (rycina 33).

Aby podać pełną dawkę drugim wstrzykiwaczem, należy powtórzyć punkty od 1 do 8.



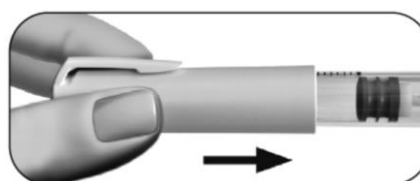
ryc. 33

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

8.1 Nałożyć z powrotem nasadkę na wstrzykiwacz w celu zapobiegnięcia zakażeniu (rycina 34).

8.2 Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w bezpiecznym miejscu i zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania.

8.3 Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać lekarza, w jaki sposób go usunąć.



ryc. 34

Nie przechowywać wstrzykiwacza z przymocowaną igłą, ponieważ może to spowodować zakażenie.

Nie stosować ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli upadł lub jeśli wstrzykiwacz jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem.

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napelnionym lekiem GONAL-f

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 450 j.m./0,72 ml	5 Zalecana dawka	6 7 8	
					Okienko wskazania dawki	
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć..... za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	450 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza

Data ostatniej aktualizacji Instrukcji stosowania: 10/2023

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GONAL-f 900 j.m./1,44 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu folitropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH) należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynianem klomifenu;
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet, których organizm wytwarza bardzo mało gonadotropin (FSH i LH);
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są niepłodni z powodu małego stężenia pewnych hormonów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena płodności pacjentki i jej partnera przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- Jeśli pacjent ma uczulenie na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu).
- U **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznannej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznannej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
 - jeśli istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych.
- U **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku GONAL-f należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana dziedzicznie przez rodziców dzieciom) powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli:

- u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. Wówczas dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle w dolnej części brzucha, przybiera szybko na wadze, ma nudności lub wymioty, lub trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę kosmówkową hCG). Lekarz prowadzący powinien zaprzestać podawania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę mnogą (w większości przypadków bliźniaczą) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły incydenty zakrzepowe w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia od 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek GONAL-f nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek GONAL-f a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu) to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te zmniejszają stężenie hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie) może być konieczna większa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek będzie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek GONAL-f zawiera sód

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek GONAL-f

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku wstrzyknięć.
- Pierwsze wstrzyknięcie leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent samodzielnie stosuje lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje jaką dawkę leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i stwierdza się nieregularne miesiączki lub brak miesiączki:

- lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie;
- jeśli u pacjentki stwierdza się nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w dowolnym dniu;
- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo;
- dawka dobową leku GONAL-f nie powinna przekraczać 225 j.m.;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanego odpowiedzi, powinien ocenić kontynuację tego cyklu leczenia lekiem GONAL-f i postępować zgodnie ze standardami praktyki klinicznej.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki stwierdzono bardzo małe stężenie hormonów FSH i LH:

- zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. razem z 75 j.m. lutropiny alfa;
- pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni;
- dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi;
- jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne lub inna procedura wspomaganego rozrodu na podstawie oceny lekarza.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu:

- dawkę początkową leku GONAL-f zazwyczaj ustala się indywidualnie i można ją dostosowywać stopniowo, nie przekraczając 450 j.m. na dobę;
- leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. W celu sprawdzenia kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne;
- gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. razem z hCG.
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) i mogą wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również w punkcie 2, „Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)”). To działanie niepożądane występuje często (może występować u mniej niż 1 na 10 osób).
- OHSS może przybrać ciężką postać w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może występować u mniej niż 1 na 100 osób).
- Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób) zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręt jajników lub incydenty zakrzepowe.
- Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób) mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), czasami niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również w punkcie 2, „Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może występować u mniej niż 1 na 10 000 osób).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika);
- ból głowy;
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha;
- nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, które czasami mogą mieć ciężki przebieg;
- astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego);
- powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu; czasami o ciężkim nasileniu;
- astma może ulec pogorszeniu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GONAL-f

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu lub na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do maksymalnie 25°C jednorazowo przez okres do 3 miesięcy i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w ciągu tych 3 miesięcy.

Pozostawić nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany. W tym celu do „Instrukcji stosowania” dołączona jest etykieta.

- Po otwarciu wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 28 dni.
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną leku jest folitropina alfa
- Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 900 j.m. (66 mikrogramów) folitropiny alfa w 1,44 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol oraz stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 20 igieł jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 10/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania

GONAL-f WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY 900 j.m./1,44 ml

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

Spis treści

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f
Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

Punkt 3 Przymocowanie igły

Punkt 4 Ustawianie dawki

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Ważne informacje na temat wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

- Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f należy przeczytać instrukcję stosowania i ulotkę dołączoną do opakowania.
- Należy zawsze przestrzegać wszystkich zaleceń zawartych w niniejszej instrukcji stosowania i udzielonych podczas szkolenia przeprowadzonego przez lekarza, ponieważ mogą się one różnić od wcześniejszych zaleceń. Te informacje pomogą zapobiec nieprawidłowemu leczeniu lub zakażeniu na skutek ukłucia się igłą lub zranienia stłuczonym szkłem.
- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest przeznaczony tylko do wstrzyknięcia podskórnego.
- Należy stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f tylko, jeśli pacjent został przeszkolony przez lekarza w zakresie jego prawidłowego stosowania.
- Lekarz poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych lekiem GONAL-f będzie potrzebnych do ukończenia leczenia.
- Wstrzyknięcia należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.
- Liczba w **okienku wskazania dawki** wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) i oznacza dawkę folitropiny alfa. Lekarz poinformuje pacjenta o liczbie j.m. folitropiny alfa, jaką należy codziennie wstrzyknąć.
- Liczba wyświetlana w **okienku wskazania dawki** jest pomocna przy:

- a. ustawieniu zalecanej dawki (rycina 1).



ryc. 1

- b. sprawdzeniu kompletności wstrzyknięcia (rycina 2).



ryc. 2

- c. odczytaniu dawki pozostałej do wstrzyknięcia za pomocą drugiego wstrzykiwacza (rycina 3).



ryc. 3

- Usunąć igłę ze wstrzykiwacza natychmiast po każdym wstrzyknięciu.

Nie należy ponownie używać igieł.

Nie używać wstrzykiwacza i (lub) igieł wspólnie z innymi osobami.

Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli został upuszczony lub jeśli jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz.

Jak korzystać z dziennika leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Dziennik leczenia jest załączony na ostatniej stronie. Dziennik leczenia należy wykorzystywać do zapisywania wstrzykniętej ilości leku.

Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.

- Należy zapisywać numer dnia leczenia (kolumna 1), datę (kolumna 2), godzinę wstrzyknięcia (kolumna 3) i objętość wstrzykiwacza (kolumna 4).
- Należy zapisać zaleconą dawkę (kolumna 5).
- Przed wstrzyknięciem należy sprawdzić, czy ustawiona jest prawidłowa dawka (kolumna 6).
- Po wstrzyknięciu należy odczytać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**.
- Należy potwierdzić, że pacjent otrzymał pełną dawkę (kolumna 7) lub zapisać liczbę pokazaną w **okienku wskazania dawki**, jeśli jest inna niż „0” (kolumna 8).
- W razie potrzeby należy wykonać wstrzyknięcie używając drugiego wstrzykiwacza, ustawiając pozostałą dawkę zapisaną w punkcie „Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia” (kolumna 8).
- Pozostałą dawkę należy zapisać w punkcie „Ilość ustawiona do wstrzyknięcia” (kolumna 6) w następnym wierszu.

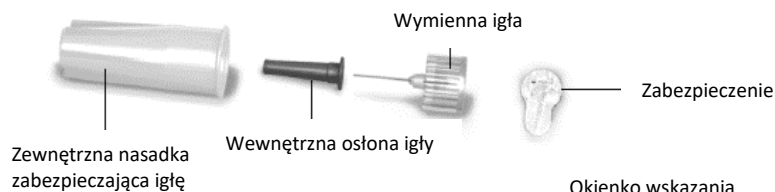
Używanie dziennika leczenia do zapisywania codziennego wstrzyknięcia (codziennych wstrzyknięć) umożliwia pacjentowi sprawdzanie każdego dnia, czy otrzymał pełną przepisaną dawkę.

Przykład dziennika leczenia:

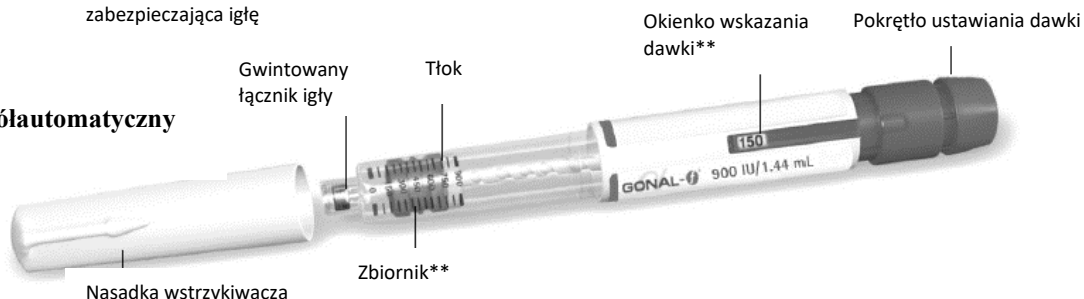
1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 900 j.m./1,44 ml	5 Zalecona dawka	6	7	8
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Okienko wskazania dawki Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia	
1	10.06.	07:00	900 j.m.	350	350	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
2	11.06.	07:00	900 j.m.	350	350	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
3	12.06.	07:00	900 j.m.	350	350	☐ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☒ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość 150 należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza
3	12.06.	07:00	900 j.m.	n.d.	150	☒ jeśli „0”, wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie „0”, konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć za pomocą nowego wstrzykiwacza

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f

Igła*:



Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony:



*Wyłącznie w celu zilustrowania

**Liczba w okienku wskazania dawki i zbiorniku wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) leku.

Punkt 1 Przygotowanie akcesoriów

- 1.1 Pozostawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed zastosowaniem, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie stosować mikrofalówki ani innego urządzenia grzewczego w celu ogrzania wstrzykiwacza.

- 1.2 Przygotować czyste miejsce i płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat kuchenny, w dobrze oświetlonym obszarze.

- 1.3 Potrzebne będą również (niedołączone do opakowania):

- waciki nasączone alkoholem i pojemnik na ostre odpady (rycina 4).

- 1.4 Należy umyć ręce mydłem i wodą, i dobrze je wytrzeć (rycina 5).

- 1.5 Używając rąk, wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f z opakowania.

Nie stosować żadnych narzędzi, stosując narzędzia można uszkodzić wstrzykiwacz.

- 1.6 Sprawdzić, czy na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym widnieje nazwa GONAL-f.

- 1.7 Sprawdzić termin ważności podany na etykiecie wstrzykiwacza (rycina 6).

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f po upływie terminu ważności, lub jeśli na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym nie widnieje nazwa GONAL-f.



ryc. 4



ryc. 5



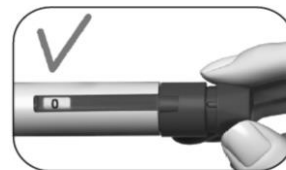
ryc. 6

Punkt 2 Przygotowanie do wstrzyknięcia

- 2.1 Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza (rycina 7).
- 2.2 Sprawdzić, czy lek jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera żadnych cząstek stałych.



ryc. 7



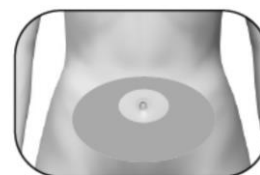
ryc. 8

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lek zmienił zabarwienie lub jest mętny, ponieważ może to spowodować zakażenie.

- 2.3 Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki jest ustawione na „0” (rycina 8).

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- 2.4 Lekarz powinien pokazać pacjentowi możliwe miejsca wstrzyknięcia wokół obszaru brzucha (rycina 9). W celu zmniejszenia podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- 2.5 Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając wacikiem nasączonym alkoholem.



ryc. 9

Nie dotykać ani nie zakrywać oczyszczonej skóry.

Punkt 3 Przymocowanie igły

Ważne: Należy zawsze upewnić się, że do każdego wstrzyknięcia używana jest nowa igła. Ponowne stosowanie igieł może spowodować zakażenie.

- 3.1 Wziąć nową igłę. Należy używać wyłącznie dostarczonych igieł jednorazowego użytku.
- 3.2 Sprawdzić, czy zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę nie jest uszkodzona.
- 3.3 Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę.
- 3.4 Sprawdzić, czy zabezpieczenie na zewnętrznej nasadce zabezpieczającej igłę nie jest uszkodzone lub poluzowane oraz czy termin ważności nie upłynął (rycina 10).
- 3.5 Usunąć zabezpieczenie (rycina 11).



ryc. 10



ryc. 11

Nie stosować igły, jeśli jest uszkodzona, minął jej termin ważności lub jeśli zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę lub zabezpieczenie są uszkodzone lub poluzowane. Stosowanie przeterminowanych igieł lub igieł z uszkodzonym zabezpieczeniem lub uszkodzoną zewnętrzną nasadką zabezpieczającą igłę może prowadzić do zakażenia. Należy wyrzucić ją do pojemnika na ostre odpady i wziąć nową igłę.

- 3.6 Przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f aż do wyczucia lekkiego oporu (rycina 12).

Nie przykręcać igły zbyt mocno, ponieważ w takim przypadku mogłoby być trudne usunięcie igły po wstrzyknięciu.

3.7 Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę, delikatnie ją ciągnąc (rycina 13).

3.8 Należy odłożyć ją do późniejszego wykorzystania (rycina 14).

Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę, ponieważ będzie zapobiegać urazowi w wyniku ukłucia się igłą i zakażeniu po zdjęciu igły z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

3.9 Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f należy trzymać igłą skierowaną do góry (rycina 15).

3.10 Ostrożnie usunąć i wyrzucić zieloną wewnętrzną osłonę igły (rycina 16).

Nie nakładać ponownie igły z zieloną wewnętrzną osłoną igły, ponieważ może to prowadzić do urazu w wyniku ukłucia się igłą i zakażenia.

3.11 Obserwować dokładnie koniec igły, czy pojawi się drobna kropla (drobne krople) płynu.



ryc. 12



ryc. 13



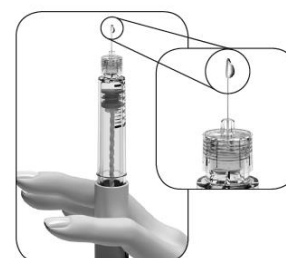
ryc. 14



ryc. 15

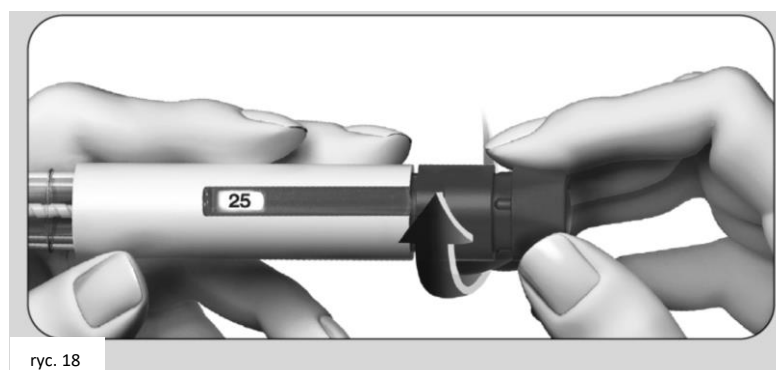
ryc. 16

Jeśli	Wtedy
Stosowanie nowego wstrzykiwacza	Sprawdzić, czy na końcu igły nie ma kropli płynu (rycina 17). • Jeśli widoczna jest drobna kropla płynu, należy przejść do Punktu 4 Ustawianie dawki. • Jeśli nie jest widoczna żadna kropla płynu na końcu igły lub w okolicy końca igły, konieczne jest wykonanie czynności opisanych na następnej stronie w celu usunięcia powietrza z systemu.
Ponowne stosowanie wstrzykiwacza	NIE jest wymagane sprawdzenie, czy widoczna jest jakakolwiek kropla płynu. Należy przejść bezpośrednio do Punktu 4 Ustawianie dawki.



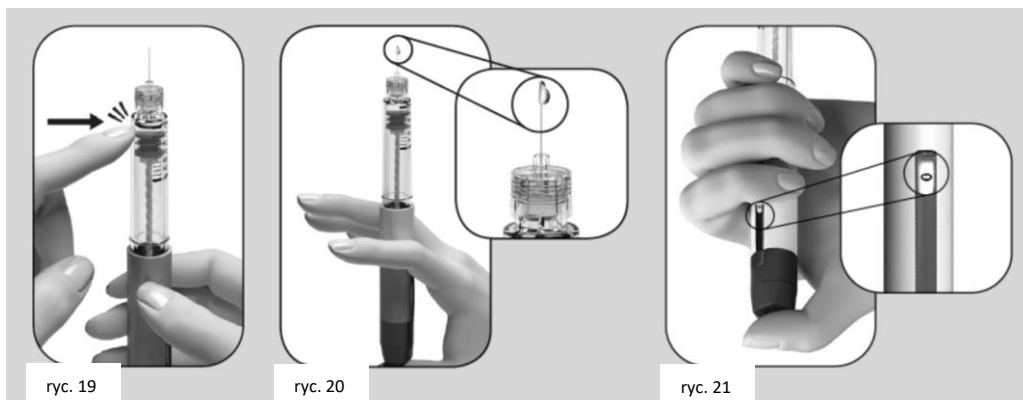
ryc. 17

Jeśli nie jest widoczna żadna drobna kropla płynu na końcu igły podczas pierwszego użycia nowego wstrzykiwacza:



ryc. 18

1. Delikatnie obrócić pokrętkę ustawiania dawki do przodu aż do **pokazania się liczby „25”** w okienku wskazania dawki (rycina 18).
 - Można obrócić z powrotem pokrętkę ustawiania dawki, jeśli minie się oznaczenie „25”.



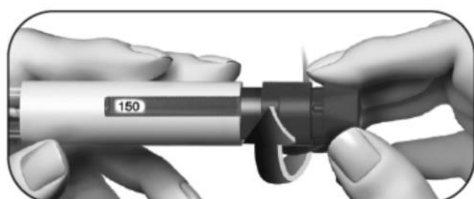
2. Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.
3. Popukać delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza (rycina 19).
4. **Nacisnąć maksymalnie** pokrętkę ustawiania dawki. Kropla płynu pojawi się na końcu igły (rycina 20).
5. Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki wskazuje „0” (rycina 21).
6. Należy przejść do **punktu 4 Ustawianie dawki**.

Jeśli nie pojawi się żadna drobna kropla płynu, należy skontaktować się z lekarzem.

Punkt 4 Ustawianie dawki

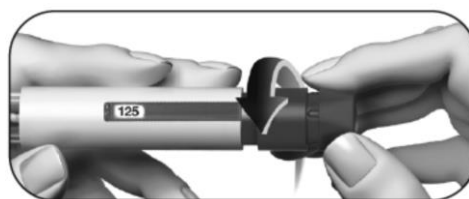
Uwaga: Wstrzykiwacz zawiera 900 j.m. folitropiny alfa. Maksymalne ustawienie pojedynczej dawki wstrzykiwacza to 450 j.m. Najmniejsze ustawienie pojedynczej dawki to 12,5 j.m. i można ją zwiększać w krokach co 12,5 j.m.

- 4.1 Obracać pokrętkę ustawiania dawki aż do pojawienia się właściwej dawki w okienku wskazania dawki.
 - Przykład: Jeśli potrzebna dawka to „150” j.m., należy potwierdzić, że okienko wskazania dawki pokazuje „150” (rycina 22). Wstrzyknięcie nieprawidłowej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.



ryc. 22

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do przodu** w celu ustawienia zalecanej dawki (rycina 22).



ryc. 23

- Pokrętkę ustawiania dawki obracać **do tyłu**, jeśli minie się właściwą dawkę (rycina 23).

- 4.2. Przed wykonaniem następnej czynności sprawdzić, czy w **okienku wskazania dawki** widoczna jest **pełna zalecana dawka**.

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki

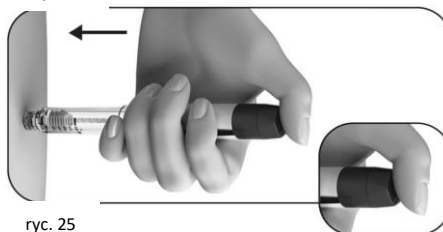
Ważne: Wstrzyknąć dawkę w sposób, w jaki pacjent został przeszkolony przez lekarza.

5.1 Powoli wbić igłę całkowicie w skórę (rycina 24).



ryc. 24

5.2 Umieścić kciuk na środku pokrętła ustawiania dawki. Powoli **nacisnąć pokrętło ustawiania dawki** i przytrzymać w celu wykonania wstrzyknięcia (rycina 25).

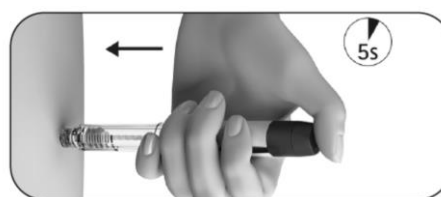


ryc. 25

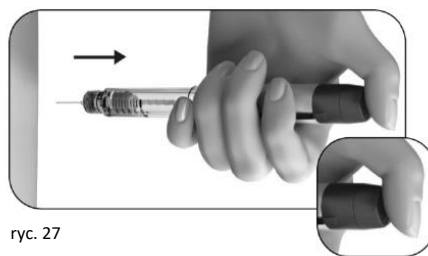
Uwaga: Im większa dawka, tym dłużej będzie trwało wstrzyknięcie.

5.3 Przed wyjęciem igły ze skóry pokrętło ustawiania dawki przytrzymać wciśnięte przez co najmniej 5 sekund (rycina 26).

- Liczba wskazująca dawkę, pokazana w **okienku wskazania dawki**, powróci na pozycję „0”.
- Po co najmniej 5 sekundach wyjąć igłę ze skóry, **jednocześnie trzymając naciśnięte pokrętło ustawiania dawki** (rycina 27).
- Po wyjęciu igły ze skóry zwolnić pokrętło ustawiania dawki.



ryc. 26



ryc. 27

Nie zwalniać pokrętła ustawiania dawki, dopóki igła nie zostanie wyjęta ze skóry.

Punkt 6 Usuwanie igły po każdym wstrzyknięciu

6.1 Zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę umieścić na płaskiej powierzchni.

6.2 Trzymając wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony lekiem GONAL-f mocno jedną ręką, wsunąć igłę w zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę (rycina 28).



ryc. 28

6.3 Kontynuować dociskając igłę z założoną nasadką do stabilnej powierzchni, aż do usłyszenia „kliknięcia” („click”) (rycina 29).



ryc. 29

6.4 Przytrzymać zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i odkręcić igłę poprzez obrócenie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (rycina 30).



ryc. 30

6.5 Bezpiecznie usunąć użytą igłę do pojemnika na ostre odpady. (rycina 31). Należy obchodzić się z igłą ostrożnie, aby zapobiec zranieniu igłą.



ryc. 31

Nie używać ponownie wykorzystanych już igieł ani **nie** używać igieł wspólnie z innymi osobami.

Punkt 7 Po wstrzyknięciu

7.1 Sprawdzić, czy podano pełną dawkę:

- Sprawdzić, czy okienko wskazania dawki pokazuje „0” (rycina 32).

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba „0”, podano pełną dawkę.

Jeśli w okienku wskazania dawki widoczna jest liczba **większa niż „0”**, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lekiem GONAL-f jest pusty. Pacjent nie otrzymał pełnej zalecanej dawki i należy postępować zgodnie z punktem 7.2 poniżej.



ryc. 32

7.2 Zakończyć częściowe wstrzyknięcie (tylko w razie potrzeby):

- W **okienku wskazania dawki** będzie pokazana brakująca liczba jednostek, którą należy wstrzyknąć nowym wstrzykiwaczem. W przedstawionym przykładzie brakująca ilość to „50” j.m. (rycina 33).

Aby podać pełną dawkę drugim wstrzykiwaczem, należy powtórzyć punkty od 1 do 8.



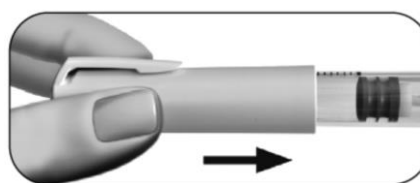
ryc. 33

Punkt 8 Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f

8.1 Nałożyć z powrotem nasadkę na wstrzykiwacz w celu zapobiegnięcia zakażeniu (rycina 34).

8.2 Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w bezpiecznym miejscu i zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania.

8.3 Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać lekarza, w jaki sposób go usunąć.



ryc. 34

Nie przechowywać wstrzykiwacza z przymocowaną igłą, ponieważ może to spowodować zakażenie.

Nie stosować ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lekiem GONAL-f, jeśli upadł lub jeśli wstrzykiwacz jest połamany lub uszkodzony, ponieważ może to spowodować uraz. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem.

Dziennik leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napelnionym lekiem GONAL-f

1 Numer dnia leczenia	2 Data	3 Godzina	4 Objętość wstrzykiwacza 900 j.m./1,44 ml	5 Zalecana dawka	6 7 8	
					Okienko wskazania dawki	
					Ilość ustawiona do wstrzyknięcia	Ilość ustawiona do kolejnego wstrzyknięcia
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć..... za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza
	/	:	900 j.m.		☐ jeśli "0", wstrzyknięcie zakończone	☐ jeśli nie "0", konieczne drugie wstrzyknięcie Ilość należy wstrzyknąć. za pomocą nowego wstrzykiwacza

Data ostatniej aktualizacji Instrukcji stosowania: 10/2023