

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje folitropinu alfa* 5,5 mikrogramů, což odpovídá 75 IU. Jeden ml naředěného roztoku obsahuje 75 IU.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínské

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Popis prášku: bílé lyofilizované pelety.

Popis rozpouštědla: čirý, bezbarvý roztok

pH naředěného roztoku je 6,5 až 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariální hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovaríí)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovariální rezerva) předpokládá nadměrná ovariální odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovariální odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovaríí za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatriká populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatriké populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou /samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Místo vpichu se má každý den střídát.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácení neznámého původu
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONALu-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejvyšší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště

vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokoncentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovariální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky po podání hCG mají tedy být sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby léčivým přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ováriích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné (p < 0,05) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životoschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharóza
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Methionin
Polysorbát 20
Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek je určen k okamžitému a jednorázovému použití po prvním otevření a rekonstituci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

GONAL-f je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Prášek je balen do 3ml injekčních lahviček (sklo třídy I), s pryžovou zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem. 1 ml rozpouštědla pro rekonstituci je dodáván v 1ml předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pryžovou zátkou.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1, 5 nebo 10 injekčních lahvičkách s 1, 5 nebo 10 předplněnými injekčními stříkačkami s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

GONAL-f je nutno před použitím naředit přiloženým rozpouštědlem (viz bod „Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat“ v příbalové informaci).

GONAL-f může být naředěn společně s lutropinem alfa a podán v jedné injekci. V tomto případě musí být lutropin alfa rozpuštěn jako první, a poté se použije k rozpuštění prášku přípravku GONAL-f. Studie prokázaly, že společné podávání s lutropinem alfa nijak významně neovlivňuje aktivitu, stabilitu, farmakokinetické ani farmakodynamické vlastnosti léčivých látek.

Naředěný roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje folitropinu alfa* 87 mikrogramů (odpovídá 1 200 IU), aby poskytla 77 mikrogramů (odpovídá 1 050 IU) v 1,75 ml. Jeden ml naředěného roztoku obsahuje 600 IU.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského

Pomocné látky se známým účinkem

Rekonstituovaný roztok obsahuje 9,45 mg benzylalkoholu v jednom mililitru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Popis prášku: bílé lyofilizované pelety.

Popis rozpouštědla: čirý, bezbarvý roztok

pH naředěného roztoku je 6,5 až 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovarialní hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Byla prokázána bioekvivalence mezi ekvivalentními dávkami monodávkové formy a vícedávkové formy přípravku GONAL-f.

Následující tabulka uvádí objem k aplikaci předepsané dávky:

Dávka (IU)	Objem, který je třeba aplikovat (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarií)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovarialní rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovarialní stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovarialní rezerva) předpokládá nadměrná ovarialní odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovarialní odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovarialní odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovarialní odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrávání folikulů

Po dosažení optimální ovarialní odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovarii za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno;

současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou /samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož GONAL-f vícedávková forma je určen na několik injekcí, je třeba poskytnout pacientům přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití vícedávkové formy přípravku.

Z důvodu místní reaktivity na benzylalkohol nemá být následující den pro injekci použito stejné místo.

Jednotlivé naředěné injekční lahvičky mají být použity pouze pro jediného pacienta.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácením neznámého původu
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONALu-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejvyšší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokonzentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovariální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarii, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky po podání hCG mají tedy být sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Rozpouštědlo obsahuje benzylalkohol.

Po rekonstituci poskytnutým rozpouštědlem obsahuje tento léčivý přípravek 1,23 mg benzylalkoholu v jedné dávce 75 IU, což odpovídá 9,45 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Hypersenzitivita na latex

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahující rozpouštědlo k rekonstituci obsahuje latex (přírodní suchou pryž), který může způsobit těžké alergické reakce.

Léková forma (GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok) bez benzylalkoholu a latexu je dostupná pro případ hypersenzitivity na tyto pomocné látky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby léčivým přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky významné interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3).

V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ovariiích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarii (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U králíků vyvolaly formy rozpuštěné v 0,9% benzylalkoholu a 0,9% benzylalkohol samotný mírné krvácení a subakutní zánět po jednorázové podkožní injekci, respektive mírné zánětlivé a degenerativní změny po jednorázové intramuskulární injekci.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharóza
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci
Benzylalkohol

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Naředěný roztok je stabilní po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Před naředěním neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

GONAL-f je ve formě prášku a rozpouštědla pro injekční roztok. Prášek je dodáván v 3ml injekčních lahvičkách (sklo třídy I), s pryžovou zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem. Roztok na rozpuštění je dodáván ve 2ml předplněných injekčních stříkačkách (sklo třídy I) s pryžovou zátkou. Součástí balení jsou i polypropylenové injekční stříkačky s injekční jehlou z nerezové oceli určené k podání přípravku.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1 injekční lahvičce prášku s 1 předplněnou injekční stříkačkou roztoku k rozpuštění a 15 jednorázových injekčních stříkaček určených k aplikaci, odstupňovaných v jednotkách FSH.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek přípravku GONAL-f 1050 IU/1,75 ml musí být před použitím naředěn 2 ml přiloženého rozpouštědla.

Prášek přípravku GONAL-f 1050 IU/1,75 ml nesmí být rozpouštěn s jiným přípravkem GONAL-f.

Přiložená předplněná injekční stříkačka by měla být použita pouze k rozpuštění, poté by měla být zlikvidována v souladu s místními předpisy. V balení GONAL-f multidose se dodává sada aplikačních injekčních stříkaček stupňovaných v jednotkách FSH. Alternativně může být použita 1 ml injekční stříkačka stupňovaná v ml, s připevněnou injekční jehlou k podkožnímu podání (viz bod „Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat“ v příbalové informaci).

Naředěný roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/001/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995
Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje folitropinu alfa* 44 mikrogramů (odpovídá 600 IU), aby poskytla 33 mikrogramů (odpovídá 450 IU) v 0,75 ml. Jeden ml naředěného roztoku obsahuje 600 IU.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského

Pomocné látky se známým účinkem

Rekonstituovaný roztok obsahuje 9,45 mg benzylalkoholu v jednom mililitru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Popis prášku: bílé lyofilizované pelety.

Popis rozpouštědla: čirý, bezbarvý roztok

pH naředěného roztoku je 6,5 až 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariaální hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Byla prokázána bioekvivalence mezi ekvivalentními dávkami monodávkové formy a vícedávkové formy přípravku GONAL-f.

Následující tabulka uvádí objem k aplikaci předepsané dávky:

Dávka (IU)	Objem, který je třeba aplikovat (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarií)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7 či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariaální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariaální stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovariaální rezerva) předpokládá nadměrná ovariaální odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovariaální odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariaální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovariaální odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrávání folikulů

Po dosažení optimální ovariaální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovarii za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno;

současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatriká populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatriké populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou /samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož GONAL-f vícedávková forma je určen na několik injekcí, je třeba poskytnout pacientům přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití vícedávkové formy přípravku.

Z důvodu místní reaktivity na benzylalkohol nemá být následující den pro injekci použito stejné místo.

Jednotlivé naředěné injekční lahvičky mají být použity pouze pro jediného pacienta.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječníků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácením neznámého původu
- karcinom vaječníků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječníků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONALu-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejvyšší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokonzentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovarální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovarálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovarální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovaríí, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky po podání hCG mají tedy být sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovarální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Rozpouštědlo obsahuje benzylalkohol.

Po rekonstituci poskytnutým rozpouštědlem obsahuje tento léčivý přípravek 1,23 mg benzylalkoholu v jedné dávce 75 IU, což odpovídá 9,45 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Hypersenzitivita na latex

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahující rozpouštědlo k rekonstituci obsahuje latex (přírodní suchou pryž), který může způsobit těžké alergické reakce.

Léková forma (GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok) bez benzylalkoholu a latexu je dostupná pro případ hypersenzitivity na tyto pomocné látky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby léčivým přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3).

V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ovariiích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarii (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

U králíků vyvolaly formy rozpuštěné v 0,9% benzylalkoholu a 0,9% benzylalkohol samotný mírné krvácení a subakutní zánět po jednorázové podkožní injekci, respektive mírné zánětlivé a degenerativní změny po jednorázové intramuskulární injekci.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životaschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharóza
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci
Benzylalkohol

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Naředěný roztok je stabilní po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Před naředěním neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

GONAL-f je ve formě prášku a rozpouštědla pro injekční roztok. Prášek je dodáván v 3ml injekčních lahvičkách (sklo třídy I), s pryžovou zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem. Roztok na rozpuštění je dodáván v 1ml předplněných injekčních stříkačkách (sklo třídy I) s pryžovou zátkou. Součástí balení jsou i polypropylenové injekční stříkačky s injekční jehlou z nerezové oceli určené k podání přípravku.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1 injekční lahvičce prášku s 1 předplněnou injekční stříkačkou roztoku k rozpuštění a 6 jednorázových injekčních stříkaček určených k aplikaci, odstupňovaných v jednotkách FSH.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek přípravku GONAL-f 450 IU/0,75 ml musí být před použitím naředěn 1 ml příloženého rozpouštědla.

Prášek přípravku GONAL-f 450 IU/0,75 ml nesmí být rozpouštěn s jiným přípravkem GONAL-f.

Příložená předplněná injekční stříkačka by měla být použita pouze k rozpuštění, poté by měla být zlikvidována v souladu s místními předpisy. V balení GONAL-f multidose se dodává sada aplikačních injekčních stříkaček stupňovaných v jednotkách FSH. Alternativně může být použita 1 ml injekční stříkačka stupňovaná v ml, s připevněnou injekční jehlou k podkožnímu podání (viz bod „Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat“ v příbalové informaci).

Naředěný roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/001/031

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995
Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno vícedávkové předplněné pero obsahuje folitropinu alfa* 150 IU (odpovídá 11 mikrogramům) v 0,24 ml roztoku.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7 až 7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim podávání správný počet per a musí být vyškoleni v používání správných metod podávání injekcí.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariaální hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Byla prokázána bioekvivalence mezi ekvivalentními dávkami monodávkové formy a vícedávkové formy přípravku GONAL-f.

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarií)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7- či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariaální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariaální stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovariaální rezerva) předpokládá nadměrná ovariaální odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovariaální odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariaální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovariaální odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariaální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovarií za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariaální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariaální stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou/samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož předplněné pero s vícedávkovou zásobní vložkou GONAL-f je určeno na několik injekcí, je třeba poskytnout pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití vícedávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v „Návodu k použití“.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácením neznámého původu
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONAL-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejnižší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokonztraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovariální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky tedy mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky významné interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ováriích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životoschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188

Sacharóza

Methionin

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

metakresol

Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů. Pacient si musí zapsat datum prvního užití na předplněné pero GONAL-f.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtejте víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pro podmínky uchovávání po otevření, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,24 ml injekčního roztoku v 3ml zásobní vložce (sklo třídy I) s plunžrovou zátkou (halobutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s černou pryžovou vložkou.

Balení 1 předplněné pero a 4 jehly pro použití s předplněným perem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz bod „Návod k použití“.

Před subkutánním podáním, pokud bylo předplněné pero uloženo v chladničce, má být ponecháno alespoň 30 minut před aplikací při pokojové teplotě, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.

Pero se nesmí zahřívát v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného topného tělesa.

Roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Nepoužitý roztok musí být zneškodněn nejpozději 28 dní po prvním otevření.

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injekční roztok v předplněném peru není určen k výměně zásobní vložky.

Zlikvidujte použité jehly okamžitě po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/001/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno vícedávkové předplněné pero obsahuje folitropinu alfa* 300 IU (odpovídá 22 mikrogramům) v 0,48 ml roztoku.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7 až 7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim podávání správný počet per a musí být vyškoleni v používání správných metod podávání injekcí.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariální hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Byla prokázána bioekvivalence mezi ekvivalentními dávkami monodávkové formy a vícedávkové formy přípravku GONAL-f.

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarií)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7- či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovariální rezerva) předpokládá nadměrná ovariální odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovariální odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovarií za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou/samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož předplněné pero s vícedávkovou zásobní vložkou GONAL-f je určeno na několik injekcí, je třeba poskytnout pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití vícedávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v „Návodu k použití“.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácením neznámého původu
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONALu-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejnižší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokonzentraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovariální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky tedy mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky signifikantní interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ováriích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životoschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188

Sacharóza

Methionin

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

metakresol

Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů. Pacient si musí zapsat datum prvního užití na předplněné pero GONAL-f.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtej víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pro podmínky uchovávání po otevření, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,48 ml injekčního roztoku v 3ml zásobní vložce (sklo třídy I) s plunžrovou zátkou (halobutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s černou pryžovou vložkou.

Balení 1 předplněné pero a 8 jehel pro použití s předplněným perem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz bod „Návod k použití“.

Před subkutánním podáním, pokud bylo předplněné pero uloženo v chladničce, má být ponecháno alespoň 30 minut před aplikací při pokojové teplotě, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.

Pero se nesmí zahřívát v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného topného tělesa.

Roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částičky nebo není čirý.

Nepoužitý roztok musí být zneškodněn nejpozději 28 dní po prvním otevření.

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injekční roztok v předplněném peru není určen k výměně zásobní vložky.

Zlikvidujte použité jehly okamžitě po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/001/033

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno vícedávkové předplněné pero obsahuje folitropinu alfa* 450 IU (odpovídá 33 mikrogramům) v 0,72 ml roztoku.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7 až 7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim podávání správný počet per a musí být vyškoleni v používání správných metod podávání injekcí.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovarialní hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Byla prokázána bioekvivalence mezi ekvivalentními dávkami monodávkové formy a vícedávkové formy přípravku GONAL-f.

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarií)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7- či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovarialní rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovarialní stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovarialní rezerva) předpokládá nadměrná ovarialní odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovarialní odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovarialní odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovarialní odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovarialní odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovarií za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovarialní rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovarialní stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou/samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož předplněné pero s vícedávkovou zásobní vložkou GONAL-f je určeno na několik injekcí, je třeba poskytnout pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití vícedávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v „Návodu k použití“.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácením neznámého původu
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONALu-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejnižší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokonztraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovariální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky tedy mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky významné interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ováriích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životoschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188

Sacharóza

Methionin

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

metakresol

Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů. Pacient si musí zapsat datum prvního užití na předplněné pero GONAL-f.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtejте víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pro podmínky uchovávání po otevření, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,72 ml injekčního roztoku v 3ml zásobní vložce (sklo třídy I), s plunžrovou zátkou (halobutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s černou pryžovou vložkou.

Balení 1 předplněné pero a 12 jehel pro použití s předplněným perem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz bod „Návod k použití“.

Před subkutánním podáním, pokud bylo předplněné pero uloženo v chladničce, má být ponecháno alespoň 30 minut před aplikací při pokojové teplotě, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.

Pero se nesmí zahřívát v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného topného tělesa.

Roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částice nebo není čirý.

Nepoužitý roztok musí být zneškodněn nejpozději 28 dní po prvním otevření.

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injekční roztok v předplněném peru není určen k výměně zásobní vložky.

Zlikvidujte použité jehly okamžitě po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/001/034

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno vícedávkové předplněné pero obsahuje follitropinum alfa* 900 IU (odpovídá 66 mikrogramům) v 1,44 ml roztoku.

* rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečka čínského

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý bezbarvý roztok.

pH roztoku je 6,7 až 7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarii) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. *in vitro* fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-f indikován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH.

Dospělí muži

- GONAL-f je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GONAL-f by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch fertility.

Pacienti musí obdržet pro svůj léčebný režim podávání správný počet per a musí být vyškoleni v používání správných metod podávání injekcí.

Dávkování

Klinické hodnocení přípravku GONAL-f ukazuje, že jeho denní dávky, režim podávání a postupy pro monitorování léčby mají být stanoveny individuálně pro optimalizaci vývoje folikulů a pro minimalizaci rizika nežádoucí ovariální hyperstimulace. Doporučuje se dodržovat zahajovací dávkování uvedené níže.

Byla prokázána bioekvivalence mezi ekvivalentními dávkami monodávkové formy a vícedávkové formy přípravku GONAL-f.

Ženy s anovulací (včetně syndromu polycystických ovarií)

GONAL-f může být podáván jako cyklus denních injekcí. U menstrujících žen by měla být léčba zahájena během prvních 7 dnů menstruačního cyklu.

V registračních studiích se běžně používaný režim zahajoval dávkou 75 až 150 IU FSH denně a zvyšoval se dle potřeby o 37,5 IU, nebo 75 IU v 7- či nejlépe 14denních intervalech do dosažení adekvátní, ne však nadměrné odpovědi.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Zahajovací dávku lze nastavit postupně, a sice (a) nižší než 75 IU denně, pokud se na základě klinického profilu pacientky (věk, BMI, ovariální rezerva) předpokládá nadměrná ovariální odpověď vyjádřená počtem folikulů; nebo (b) pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, lze zvážit dávku vyšší než 75 IU až do maximální dávky 150 IU denně.

Odpověď pacientky je nutné pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů.

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 225 IU FSH.

Pokud bylo podle posouzení lékařem dosaženo nadměrné ovariální odpovědi, má být léčba zastavena a hCG nepodán (viz bod 4.4). Léčba má být znovu zahájena v dalším cyklu v nižší dávce než v cyklu předchozím.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi má být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů rekombinantního lidského choriogonadotropinu alfa (r-hCG) nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONALu-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Alternativně může být provedena intrauterinní inseminace.

Ženy podstupující stimulaci ovarií za účelem tvorby vícečetných folikulů před in vitro fertilizací nebo jinou technikou asistované reprodukce

V registračních studiích bylo běžně užívaným režimem na superovulaci podání 150 až 225 IU přípravku GONAL-f denně, které se zahajuje 2. nebo 3. dnem cyklu.

V klinické praxi je obvykle zahajovací dávka stanovena individuálně na základě klinických charakteristik pacientky, jako jsou markery ovariální rezervy, věk a BMI, a případně podle předchozí odpovědi na ovariální stimulaci.

Zahajovací dávka

Pokud se předpokládá nízká ovariální odpověď, zahajovací dávka může být nastavena postupně až na dávku nepřesahující 450 IU denně. Pokud se naopak předpokládá nadměrná ovariální odpověď, může být zahajovací dávka snížena na dávku nižší než 150 IU.

Odpověď pacientky je nutné dále pečlivě monitorovat měřením velikosti a počtu folikulů ultrazvukem a/nebo měřením sekrece estrogenů, dokud nebude dosaženo dostatečného vývoje folikulů.

Přípravek GONAL-f lze podávat buď samostatně, nebo k prevenci předčasné luteinizace v kombinaci s agonistou nebo antagonistou gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH).

Úpravy dávky

Pokud pacientka na léčbu adekvátně neodpovídá (nízkou či vysokou ovariální odpovědí), má se pokračování v tomto léčebném cyklu zhodnotit a postupovat podle standardních lékařských postupů. V případě nízké odpovědi nemá denní dávka překročit 450 IU FSH.

Finální dozrání folikulů

Po dosažení optimální ovariální odpovědi se podá za 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG k vyvolání finálního dozrání folikulů.

Ženy se závažnou nedostatečností LH a FSH

U žen s nedostatečností LH a FSH je cílem léčby přípravkem GONAL-f spolu s luteinizačním hormonem (LH) podpora vývoje folikulů s následným konečným dozráváním. GONAL-f má být podáván jako cyklus jedné injekce denně spolu s lutropinem alfa. Pokud pacientka trpí amenoreou a má nízkou sekreci endogenního estrogenu, léčba může být zahájena kdykoli.

Doporučuje se zahájení dávkou 75 IU lutropinu alfa denně se 75 až 150 IU FSH. Léčba by měla být přizpůsobena individuální odpovědi pacientky hodnocené měřením velikosti folikulu ultrazvukem a dle estrogenní odpovědi.

Pokud je potřebné zvýšení dávky FSH, úprava dávky by měla probíhat v 7 až 14denních intervalech po 37,5 IU až 75 IU. Může být přijatelné prodloužit délku stimulace v jednom cyklu až na 5 týdnů.

Po dosažení optimální odpovědi by měla být podána jednorázová injekce 250 mikrogramů r-hCG nebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG, a to 24 až 48 hodin po poslední injekci GONAL-f. Pacientce se doporučuje pohlavní styk v ten samý den a den po podání hCG. Případně může být provedeno nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení klinického případu lékařem.

Může být zvážena podpora luteální fáze, neboť nedostatek látek s luteotropní aktivitou (LH/hCG) může vést k předčasnému zániku corpus luteum.

V případě dosažení nadměrné odpovědi by měla být léčba zastavena a hCG nepodán. Léčba by měla být znovu zahájena v dalším cyklu v nižších dávkách FSH než v cyklu předchozím (viz bod 4.4).

Muži s hypogonadotropním hypogonadismem

GONAL-f by měl být podáván v dávce 150 IU třikrát týdně současně s hCG, minimálně po dobu 4 měsíců. Pokud po této době pacient neodpovídá, může být v kombinované léčbě pokračováno; současné klinické zkušenosti ukazují, že k dosažení spermatogeneze může být nutná léčba nejméně 18 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku GONAL-f u starší populace. Bezpečnost a účinnost přípravku GONAL-f u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku GONAL-f u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Použití přípravku GONAL-f u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek GONAL-f je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být podávána každý den vždy ve stejnou dobu.

První injekce přípravku GONAL-f má být podávána pod přímým lékařským dohledem. Podávání přípravku GONAL-f samotnou pacientkou/samotným pacientem má být prováděno pouze u pacientek/pacientů, kteří jsou dobře motivováni, adekvátně proškoleni a mají přístup k radě odborníka.

Jelikož předplněné pero s vícedávkovou zásobní vložkou GONAL-f je určeno na několik injekcí, je třeba poskytnout pacientovi přesné pokyny, aby se zabránilo chybnému použití vícedávkové formy přípravku.

Návod k podávání pomocí předplněného pera je uveden v bodě 6.6 a v „Návodu k použití“.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- nádory hypotalamu nebo hypofýzy
- zvětšení vaječnicků nebo ovariální cysta neznámého původu nesouvisející s polycystickým ovariálním onemocněním
- gynekologické krvácením neznámého původu
- karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu

GONAL-f se nesmí používat u stavů, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď, jako jsou:

- primární selhání vaječnicků
- malformace pohlavních orgánů, inkompatibilní s těhotenstvím
- fibroidní nádory dělohy inkompatibilní s těhotenstvím.
- primární nedostatečnost varlat

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

GONAL-f je vysoce účinnou gonadotropní látkou, která může vyvolat mírné až závažné nežádoucí reakce a která by měla být používána pouze lékaři s velkými zkušenostmi v oblasti neplodnosti a její léčby.

Léčba gonadotropinem klade určité časové nároky na lékaře a pomocné zdravotnické pracovníky i na dostupnost vhodných monitorovacích zařízení. U žen vyžaduje bezpečné a účinné použití GONALu-f monitorování ovariální odpovědi ultrazvukem, buď samotným nebo lépe v kombinaci s měřením sérových hladin estradiolu, a to pravidelně. Odpověď jednotlivých pacientů na podání FSH se může lišit, u některých pacientů je odpověď na FSH slabá, u jiných naopak velmi silná. U žen i mužů by měla být používána nejnižší ještě účinná dávka dle cíle léčby.

Porfyrie

Pacienti s porfyrií nebo s výskytem porfyrie v rodině by měli být během léčby přípravkem GONAL-f pečlivě sledováni. Zhoršení nebo projevení se tohoto stavu může vyžadovat ukončení léčby.

Léčba u žen

Před zahájením léčby by mělo být určeno, že infertilita páru je vhodná k této léčbě a měly by být zhodnoceny všechny předpokládané kontraindikace otěhotnění. Pacientky by měly být zvláště vyšetřeny na hypothyroidismus, nedostatečnost kůry nadledvin, hyperprolaktinémii a tyto stavy adekvátně léčeny.

Pacientky podstupující stimulaci růstu folikulů, buď z důvodu léčby anovulační infertility nebo při ART zákroku, mají zvýšené riziko zvětšení ovarií či rozvoje hyperstimulace. Výskyt takových příhod může být omezen dodržáním doporučené dávky přípravku GONAL-f a způsobu podání a pečlivým monitorováním během léčby. K přesné interpretaci známek rozvoje folikulu a jeho zrání je třeba, aby měl lékař zkušenosti s hodnocením příslušných testů.

V klinických studiích se prokázalo zvýšení ovariální senzitivity vůči přípravku GONAL-f při současném podávání s lutropinem alfa. Pokud se považuje za vhodné zvýšení dávky FSH, mělo by být prováděno nejlépe v 7 až 14denních intervalech po 37,5 až 75 IU.

Nebylo provedeno přímé srovnání přípravku GONAL-f/LH s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG). Srovnání se staršími údaji nasvědčuje, že četnost ovulací dosažená s přípravkem GONAL-f/LH je srovnatelná s hMG.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

Jedním z očekávaných účinků kontrolované stimulace ovarií je určité zvětšení ovarií. Častěji k němu dochází u žen se syndromem polycystických ovarií a obvykle odezní bez léčby.

Na rozdíl od zvětšení ovarií bez komplikací je OHSS stav, který se může projevit s různou závažností. Je charakterizován výrazným zvětšením ovarií, vysokou hladinou pohlavních hormonů v séru a zvýšením vaskulární permeability, což může vést ke kumulaci tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně perikardiální dutině.

U závažných případů OHSS mohou být pozorovány následující příznaky: bolest břicha, abdominální distenze, závažné zvětšení ovarií, zvýšení hmotnosti, dyspnoe, oligurie a gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení a průjem. Klinické vyšetření může odhalit hypovolémii, hemokonztraci, elektrolytovou nerovnováhu, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax nebo akutní plicní nedostatečnost. Velmi vzácně může být vážný OHSS zkomplikován torzí ovaria nebo tromboembolickou příhodou, např. plicní embolií, ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo infarktem myokardu.

K nezávislým rizikovým faktorům, které mohou vést k rozvoji syndromu OHSS, patří nízký věk, nízká tělesná hmotnost, polycystický ovariální syndrom, vysoké dávky exogenních gonadotropinů, vysoká absolutní nebo rychle se zvyšující hladina estradiolu v séru a předchozí příhody OHSS, velký počet rozvíjejících se ovariálních folikulů a velký počet oocytů odebraných při cyklech asistované reprodukce (ART).

Dodržování doporučené dávky přípravku GONAL-f a režimů podávání a pečlivé sledování léčby, minimalizuje výskyt ovariální hyperstimulace a vícečetného těhotenství (viz body 4.2 a 4.8). K včasné identifikaci rizikových faktorů se doporučuje sledovat stimulační cykly ultrazvukovým vyšetřením a měřením hladiny estradiolu.

Podle některých důkazů lze usuzovat na to, že hCG hraje klíčovou roli jako spouštěč OHSS a že tento syndrom může být v případě, že dojde k otěhotnění, závažnější a dlouhodobější. Proto pokud se objeví příznaky hyperstimulace ovarií, doporučuje se hCG nepodávat a pacientce doporučit, aby vynechala pohlavní styk nebo použila bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 4 dnů. Syndrom OHSS se může velmi rychle (během 24 hodin) nebo během několika dní rozvinout v závažnou zdravotní příhodu. Objeví se většinou po přerušení hormonální léčby a svého maxima dosahuje asi sedm až deset dní po další léčbě. Pacientky tedy mají být po podání hCG sledovány alespoň po dobu dvou týdnů.

Při ART může odsátí všech folikulů před ovulací snížit výskyt hyperstimulace.

Mírný až středně závažný syndrom OHSS obvykle odezní spontánně. Pokud se vyskytne závažný OHSS, doporučuje se léčbu gonadotropinem ukončit, pokud ještě probíhá. Pacientka by měla být hospitalizována a měla by být zahájena vhodná léčba.

Vícečetné těhotenství

U pacientek podstupujících indukci ovulace je výskyt vícečetných těhotenství zvýšený ve srovnání s přirozeným početím. Většinou se jedná o dvojčata. S vícečetným těhotenstvím, zvláště při dvou a více plodech, je spojeno zvýšené riziko pro matku i plod.

K minimalizaci rizika vícečetného těhotenství se doporučuje pečlivé monitorování ovariální odpovědi.

U pacientek podstupujících ART souvisí riziko vícečetného těhotenství hlavně s počtem umístěných embryí, jejich kvalitou a věkem pacientky.

Před zahájením léčby by měly být pacientky upozorněny na riziko vícečetného porodu.

Potraty

U pacientek podstupujících stimulaci růstu folikulů pro indukci ovulace nebo ART je riziko potratu ve srovnání s přirozeným početím vyšší.

Mimoděložní těhotenství

Ženy s anamnézou onemocnění vejcovodů mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, ať k němu dojde spontánním početím nebo po léčbě neplodnosti. Bylo zjištěno, že prevalence mimoděložního těhotenství je ve srovnání s normální populací vyšší.

Nádorová onemocnění reprodukčního systému

U žen, které podstoupily více léčebných režimů neplodnosti, byla zaznamenána nádorová onemocnění reprodukčního systému, benigní i maligní. Nebylo dosud stanoveno, zda léčba gonadotropiny zvyšuje riziko těchto nádorů u neplodných žen či ne.

Kongenitální malformace

Prevalence kongenitálních malformací po ART může být mírně vyšší než po spontánním otěhotnění. Je to považováno za důsledek rozdílů v charakteristice rodičů (např. věk matky, kvalita spermatu) a důsledek vícečetných těhotenství.

Tromboembolická příhoda

U žen, které v nedávné době prodělaly nebo ještě trpí nějakým tromboembolickým onemocněním a u žen s všeobecně známými rizikovými faktory tromboembolických příhod, jako je osobní či rodinná anamnéza, může léčba gonadotropiny ještě zvýšit riziko zhoršení, resp. vzniku takových příhod. U těchto žen je třeba zvážit přínos podávání gonadotropinu vůči riziku. Je však třeba poznamenat, že riziko tromboembolických příhod představuje i samotné těhotenství a OHSS.

Léčba u mužů

Zvýšené hladiny endogenního FSH nasvědčují primárnímu selhání varlat. Takoví pacienti neodpovídají na léčbu přípravkem GONAL-f/hCG. Přípravek GONAL-f se nesmí používat, jestliže nedošlo k účinné odpovědi.

Jako součást vyhodnocení odpovědi se doporučuje analýza semene 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Obsah sodíku

GONAL-f obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Průvodní podávání přípravku GONAL-f s jinými přípravky používanými ke stimulaci ovulace (např. hCG, klomifen-citrát) může zvýšit folikulární odpověď, zatímco průvodní podávání GnRH agonisty nebo antagonisty k vyvolání hypofyzární desenzibilizace může zvýšit dávku přípravku GONAL-f nutnou k dosažení adekvátní ovariální odpovědi. Během léčby přípravkem GONAL-f nebyly zaznamenány žádné další klinicky významné interakce s jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje indikace pro použití přípravku GONAL-f během těhotenství. Údaje získané z malého souboru těhotných žen (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu folitropinu alfa.

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný teratogenní účinek (viz bod 5.3). V případě užívání během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje k vyloučení případného teratogenního účinku přípravku GONAL-f.

Kojení

GONAL-f není indikován během kojení.

Fertilita

GONAL-f je indikován pro použití v případě infertility (viz bod 4.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

GONAL-f nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, cysty na ováriích a reakce v místě vpichu injekční stříkačky (např. bolest, erytém, hematom, otok a/nebo podráždění v místě vpichu).

Často je uváděn také mírný nebo středně závažný syndrom hyperstimulace ovarií (OHSS), který by měl být považován za riziko související se stimulací. Závažné případy OHSS jsou méně časté (viz bod 4.4).

Velmi vzácně pak může docházet k tromboembolickým příhodám (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

Pro frekvence výskytu uváděné dále platí tyto definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Léčba u žen

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Tromboembolismus (jak související, tak nesouvisející s OHSS)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, distenze břicha, nepříjemné pocity v břiše, nevolnost, zvracení, průjem

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Ovariální cysty

Časté: Mírný až středně vážný OHSS (včetně související symptomatologie)

Méně časté: Vážný OHSS (včetně související symptomatologie) (viz bod 4.4)

Vzácné: Komplikace vážného OHSS

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Léčba u mužů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Mírné až středně závažné alergické reakce včetně anafylaktických reakcí a šoku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Exacerbace či zhoršení astmatu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Akné

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Gynekomastie, varikokéla

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Reakce v místě vpichu injekce (např. bolest, zarudnutí, modřiny, otok a/nebo podráždění v místě vpichu injekce)

Vyšetření

Časté: Přírůstek hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem GONAL-f nejsou známy, existuje však možnost vzniku syndromu OHSS (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05.

Mechanismus účinku

Přední lalok hypofýzy vylučuje folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) jako odpověď na GnRH; LH i FSH se vzájemně doplňují při vývoji folikulů a ovulaci. FSH stimuluje vývoj ovariálních folikulů, zatímco působení LH se podílí na vývoji folikulů, steroidogenezi a dozrávání.

Farmakodynamické účinky

Hladina inhibinu a estradiolu (E2) se po podání r-hFSH zvyšuje a následně dochází k indukci folikulárního vývoje. Zvýšení sérové hladiny inhibinu je rychlé a lze je pozorovat již třetí den podávání r-hFSH, zatímco hladina E2 potřebuje více času a zvýšení je pozorováno až od čtvrtého dne léčby. Celkový objem folikulů se začíná zvyšovat přibližně po 4 až 5 dnech denního podávání r-hFSH a v závislosti na odpovědi pacientky je maximálního účinku dosaženo přibližně po 10 dnech od zahájení podávání r-hFSH.

Klinická účinnost a bezpečnost u žen

V klinických studiích byli pacienti se závažnou nedostatečností FSH a LH definováni endogenní hladinou LH v séru < 1,2 IU/l dle měření v referenční laboratoři. Je však třeba vzít v úvahu to, že existují rozdíly v měření LH v různých laboratořích.

V klinických studiích srovnávajících r-hFSH (folitropin alfa) a urinární FSH u ART (viz tabulka níže) a u indukce ovulace byl GONAL-f účinnější než urinární FSH ve smyslu nižší celkové dávky a kratší doby léčby, které jsou nutné pro spuštění dozrávání folikulu.

U ART vedla léčba přípravkem GONAL-f v nižší celkové dávce a za kratší časové období než u urinárního FSH k vyššímu počtu získaných oocytů ve srovnání s urinárním FSH.

Tabulka: Výsledky studie GF 8407 (randomizovaná studie u paralelních skupin srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku GONAL-f s urinárním FSH u asistované reprodukce)

	GONAL-f (n = 130)	Urinární FSH (n = 116)
Počet získaných oocytů	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Počet dnů, kdy je nutná stimulace pomocí FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Celková požadovaná dávka FSH (počet ampulí s FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potřeba zvýšit dávku (%)	56,2	85,3

Rozdíly mezi 2 skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechna uvedená kritéria.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů

U mužů s nedostatkem FSH vyvolává GONAL-f podávaný současně s hCG nejméně po dobu 4 měsíců spermatogenezi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání folitropinu alfa a lutropinu alfa nedochází k farmakokinetické interakci.

Distribuce

Po intravenózním podání je folitropin alfa distribuován do extracelulární tekutiny s úvodním poločasem asi 2 hodiny a eliminován z těla s terminálním poločasem 14 až 17 hodin. Distribuční objem v rovnovážném stavu je v rozmezí 9 až 11 l.

Po podkožním podání je absolutní biologická dostupnost asi 66 % a zdánlivý terminální poločas je v rozmezí 24 až 59 hodin. Proporcionalita dávky po subkutánním podání byla prokázána až do dávky 900 IU. Po opakovaném podání se folitropin alfa trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 až 4 dní.

Eliminace

Celková clearance je 0,6 l/h a asi 12 % dávky folitropinu alfa se vyloučí močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě toho, které je již uvedené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

Neporušená fertilita byla zaznamenána u potkanů vystavených farmakologickým dávkám folitropinu alfa (≥ 40 IU/kg/d) prodlouženou dobu, ačkoli bylo zaznamenáno snížení plodnosti.

Je-li podáván ve vysokých dávkách (≥ 5 IU/kg/d), folitropin alfa způsobil snížení počtu životoschopných plodů bez teratogenního účinku a děložní dystokii podobnou té, která je pozorována u urinárního menopauzálního gonadotropinu (hMG). Jelikož je však GONAL-f kontraindikován v těhotenství, tato data mají omezený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Poloxamer 188

Sacharóza

Methionin

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

metakresol

Koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů. Pacient si musí zapsat datum prvního užití na předplněné pero GONAL-f.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechte víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pro podmínky uchovávání po otevření, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,44 ml injekčního roztoku v 3ml zásobní vložce (sklo třídy I), s plunžrovou zátkou (halobutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s černou pryžovou vložkou.

Balení 1 předplněné pero a 20 jehel pro použití s předplněným perem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz bod „Návod k použití“.

Před subkutánním podáním, pokud bylo předplněné pero uloženo v chladničce, má být ponecháno alespoň 30 minut před aplikací při pokojové teplotě, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.

Pero se nesmí zahřívát v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného topného tělesa.

Roztok by neměl být aplikován, pokud obsahuje částičky nebo není čirý.

Nepoužitý roztok musí být zneškodněn nejpozději 28 dní po prvním otevření.

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injekční roztok v předplněném peru není určen k výměně zásobní vložky.

Zlikvidujte použité jehly okamžitě po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/001/035

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. října 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 20. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Švýcarsko

nebo

Merck S.L.
C/Batanes 1
28770 Tres Cantos (Madrid)
Španělsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Merck Serono S.p.A
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA),
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2.).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-f 75 IU, KRABIČKA S 1, 5, 10 INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI A 1, 5, 10 PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STRÍKAČKAMI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5,5 mikrogramů folitropinu alfa, což odpovídá 75 IU. Jeden ml naředěného roztoku obsahuje 75 IU.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, methionin, polysorbát 20, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).
Rozpouštědlo pro roztok na injekci: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok.
1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml rozpouštědla.

5 injekčních lahviček prášku pro injekční roztok.
5 předplněných injekčních stříkaček s 1 ml rozpouštědla.

10 injekčních lahviček prášku pro injekční roztok.
10 předplněných injekčních stříkaček s 1 ml rozpouštědla.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok znehodnoťte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

- EU/1/95/001/025 1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem
- EU/1/95/001/026 5 injekčních lahviček prášku pro injekční roztok
5 předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem
- EU/1/95/001/027 10 injekčních lahviček prášku pro injekční roztok
10 předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:
č.š. rozpouštědla:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gonal -f 75 iu

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 75 IU, OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 75 IU prášek pro injekční roztok
folitropin alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

75 IU

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 75 IU, OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro prášek pro injekční roztok přípravku GONAL-f
voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml v předplněné injekční stříkačce

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, KRABIČKA S 1 INJEKČNÍ LAHVIČKOU A 1 PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKOU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 87 mikrogramů folitropinu alfa, což odpovídá 1 200 IU. Jeden ml naředěného roztoku obsahuje 600 IU.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

Rozpouštědlo pro injekční roztok: voda pro injekci, 0,9 % benzylalkohol.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje latex.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok.

1 předplněná injekční stříkačka s 2 ml rozpouštědla.

15 jednorázových injekčních stříkaček k aplikaci, stupňovaných v jednotkách FSH.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Určeno pouze na několik injekcí.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Roztok v předplněné injekční stříkačce má být použit pouze k rozpuštění.

Rozpuštěný obsah injekční lahvičky má být použit pouze pro jednoho pacienta.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Před rozpuštěním neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozpuštění neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním vnitřním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po 28 dnech nespotřebovaný roztok znehodnoťte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/95/001/021 1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem
15 jednorázových injekčních stříkaček k aplikaci, stupňovaných v jednotkách
FSH

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:
č.š. rozpouštědla:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gonal-f 1050 iu

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml, prášek pro injekční roztok
folitropin alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. DATUM REKONSTITUCE

Datum:

5. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

6. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 200 IU/injekční lahvička

7. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro použití s přípravkem GONAL-f 1050 IU/1,75 ml
voda pro injekci, 0,9 % benzylalkohol

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml v předplněné injekční stříkačce

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-f 450 IU/0,75 ML, KRABIČKA S 1 INJEKČNÍ LAHVIČKOU A 1 PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKOU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 44 mikrogramů folitropinu alfa, což odpovídá 600 IU.
Jeden ml naředěného roztoku obsahuje 600 IU.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

Rozpouštědlo pro injekční roztok: voda pro injekci, 0,9 % benzylalkohol.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje latex.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok.

1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml rozpouštědla.

6 jednorázových injekčních stříkaček k aplikaci stupňovaných v jednotkách FSH.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Určeno pouze na několik injekcí.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Roztok v předplněné injekční stříkačce má být použit pouze k rozpuštění.

Rozpuštěný obsah injekční lahvičky má být použit pouze pro jednoho pacienta.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Před rozpuštěním neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozpuštění neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním vnitřním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po 28 dnech nespotřebovaný roztok znehodnoťte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/95/001/031 1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem
6 jednorázových injekčních stříkaček k aplikaci stupňovaných v jednotkách FSH

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

č.š. rozpouštědla:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

gonal-f 450 iu

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 450 IU/0,75 ML, OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVÍČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 450 IU/0,75 ml, prášek pro injekční roztok
folitropin alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. DATUM REKONSTITUCE

Datum:

5. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

6. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

600 IU/injekční lahvička

7. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 450 IU/0,75 ML, OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro použití s přípravkem GONAL-f 450 IU/0,75 ml
voda pro injekci, 0,9 % benzylalkohol

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml v předplněné injekční stříkačce

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-f 150 IU/0,24 ML PERO, KRABIČKA S 1 PŘEDPLNĚNÝM PEREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné vícedávkové pero obsahuje folitropinu alfa 150 IU (odpovídá 11 mikrogramům) v 0,24 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, metakresol, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.
1 vícedávkové předplněné pero
4 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Na peru ponechejte víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců a poté musí být zlikvidován.

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/95/001/036 injekční roztok v předplněném peru
4 jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gonal-f 150 iu/0,24 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

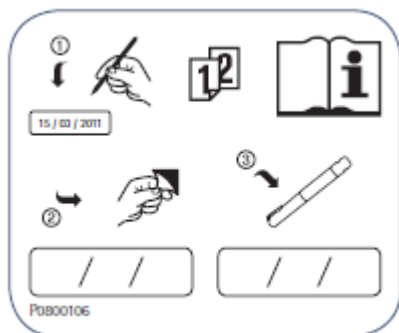
18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE NA PŘEDPLNĚNÉM PERU

GONAL-f 150 IU/0,24 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, NÁLEPKA NA PERO

Bude přidána nálepka, aby si pacient mohl zaznamenat den prvního použití.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 150 IU/0,25 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, OZNAČENÍ PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním podání: 28 dní

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 IU/0,24 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-F 300 IU/0,48 ML PERO, KRABIČKA S 1 PŘEDPLNĚNÝM PEREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné vícedávkové pero obsahuje folitropinu alfa 300 IU (odpovídá 22 mikrogramům) v 0,48 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, metakresol, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.
1 vícedávkové předplněné pero
8 injekčních jehel

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Na peru ponechejte víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců a poté musí být zlikvidován.

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/95/001/033 Injekční roztok v předplněném peru
8 jehel

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gonal-f 300 iu/0,48 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

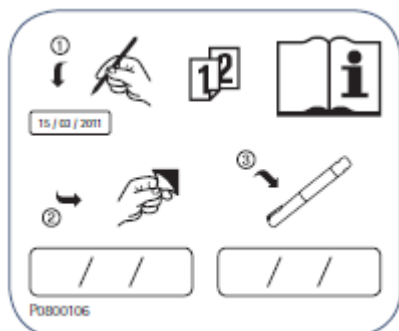
18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE NA PŘEDPLNĚNÉM PERU

GONAL-f 300 IU/0,48 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, NÁLEPKA NA PERO

Bude přidána nálepka, aby si pacient mohl zaznamenat den prvního použití.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 300 IU/0,48 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, OZNAČENÍ PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním podání: 28 dní

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 IU/0,48 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-f 450 IU/0,72 ML, KRABIČKA S 1 PŘEDPLNĚNÝM PEREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné vícedávkové pero obsahuje folitropinu alfa 450 IU (odpovídá 33 mikrogramům) v 0,72 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, metakresol, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.
1 vícedávkové předplněné pero
12 injekčních jehel

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím se přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Na peru ponechejte víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců a poté musí být zlikvidován.

Po otevření má být léčivý přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/95/001/034 injekční roztok v předplněném peru
12 jehel

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gonal-f 450 iu/0,72 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

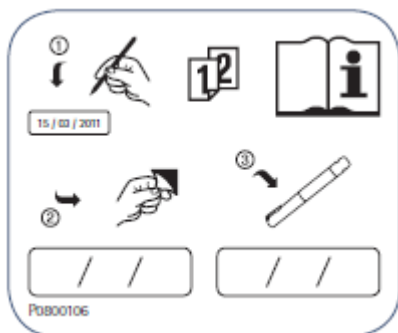
18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE NA PŘEDPLNĚNÉM PERU

GONAL-f 450 IU/0,72 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, NÁLEPKA NA PERO

Bude přidána nálepka, aby si pacient mohl zaznamenat den prvního použití.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 450 IU/0,72 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, OZNAČENÍ PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním podání: 28 dní

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

450 IU/0,72 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

GONAL-f 900 IU/1,44 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, KRABIČKA S 1 PŘEDPLNĚNÝM PEREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné vícedávkové pero obsahuje folitropinu alfa 900 IU (odpovídá 66 mikrogramům)
v 1,44 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, metakresol, koncentrovaná kyselina fosforečná (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.
1 vícedávkové předplněné pero
20 injekčních jehel

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím se přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Na peru ponechtejте víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být léčivý přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců a poté musí být zlikvidován.

Po otevření má být přípravek uchováván při teplotě od 2 °C do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/95/001/035 injekční roztok v předplněném peru
20 jehel

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gonal-f 900 iu/1,44 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

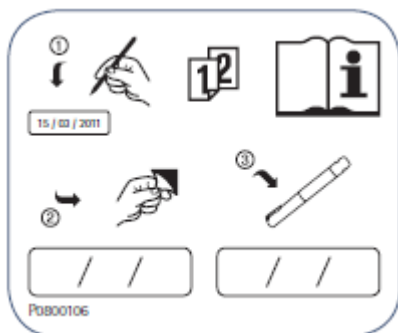
18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE NA PŘEDPLNĚNÉM PERU

GONAL-f 900 IU/1,44 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, NÁLEPKA PERA

Bude přidána nálepka, aby si pacient mohl zaznamenat den prvního použití.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

GONAL-f 900 IU/1,44 ML PŘEDPLNĚNÉ PERO, OZNAČENÍ PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injekční roztok v předplněném peru
folitropin alfa
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním podání: 28 dní

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

900 IU/1,44 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U **dospělých žen** se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U **dospělých mužů** se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6,
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječniku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsanych stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječníků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání).
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Než si budete moci aplikovat injekce sami, lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak si budete injekce přípravku GONAL-f píchat.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU).

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbříšku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální

hyperstimulace (OHSS“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).

- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Přípravek musí být po přípravě použit okamžitě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

GONAL-f nesmí být podáván v jedné injekci s jinými léčivy kromě lutropinu alfa. Studie prokázaly, že tato dvě léčiva mohou být smíšena a podána současně aniž by byl kterýkoli z těchto přípravků nepříznivě ovlivněn.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 5,5 mikrogramů folitropinu alfa.
- Po připravení konečného injekčního roztoku obsahuje jeden mililitr roztoku 75 IU (5,5 mikrogramů) folitropinu alfa.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, methionin, polysorbát 20 a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH.
- Rozpouštědlem je voda pro injekci.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě prášku a rozpouštědla, které se používají k přípravě injekčního roztoku.
- Prášek tvoří bílé pelety ve skleněné injekční lahvičce.

- Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina v předplněných injekčních stříkačkách s obsahem 1 ml.
- Přípravek GONAL-f se dodává v balení po 1, 5 a 10 injekčních lahvičkách s práškem a se stejným počtem předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

JAK PŘÍPRAVEK GONAL-f PRÁŠEK A ROZPOUŠTĚDLO PŘIPRAVIT A POUŽÍVAT

- V této části se dozvíte, jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravovat a používat.
- Než ho začnete připravovat, přečtěte si prosím nejprve všechny následující pokyny.
- Injekci si píchejte každý den vždy ve stejnou denní dobu.

1. Umyjte si ruce a najděte si nějaké vhodné čisté místo.

- Je důležité, aby Vaše ruce a pomůcky, které budete používat, byly co možná nejčistší.
- Vhodným místem je například čistý stůl nebo pracovní deska v kuchyni.

2. Připravte si všechny věci, které budete potřebovat, a rozložte si je na pracovní ploše:

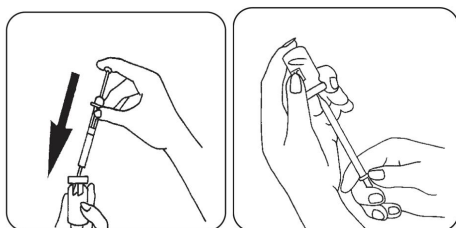
- 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem (čirý roztok)
- 1 injekční lahvičku s přípravkem GONAL-f (bílý prášek)
- 1 jehlu pro přípravu roztoku
- 1 tenkou jehlu k podání injekce pod kůži

Další pomůcky, které nejsou součástí sady:

- 2 tamponky namočené v alkoholu
- 1 zásobník na ostré předměty

3. Příprava roztoku

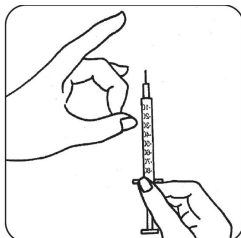
- Odstraňte ochranné víčko z injekční lahvičky s práškem a z předplněné injekční stříkačky.
- Nasad'te jehlu na přípravu roztoku na předplněnou injekční stříkačku, zapíchněte ji do injekční lahvičky s práškem a pomalu vstříkněte všechno rozpouštědlo. Injekční stříkačku nechte zapíchnutou do injekční lahvičky a opatrně promíchejte obsah injekční lahvičky, injekční lahvičkou ale netřepejte.
- Zkontrolujte, zda je vzniklý roztok čirý a neobsahuje žádné částičky.
- Injekční lahvičku otočte dnem vzhůru a celý roztok opatrně nasajte tahem za píst zpátky do injekční stříkačky.
- Vytáhněte injekční stříkačku z injekční lahvičky a opatrně ji položte na pracovní plochu. Nedotýkejte se jehly a dávejte také pozor, aby se jehla ničeho nedotýkala.



(Pokud Vám byla předepsána více než jedna injekční lahvička přípravku GONAL-f, pomalu vstříkněte roztok do další injekční lahvičky s práškem, dokud nerozpustíte předepsaný počet injekčních lahviček v roztoku. Pokud Vám byl společně s přípravkem GONAL-f předepsán lutropin alfa, můžete oba léky buď aplikovat zvlášť nebo je smísit. Po rozpuštění lutropinu alfa natáhněte roztok zpět do injekční stříkačky a vstříkněte roztok do injekční lahvičky s práškem přípravku GONAL-f. Po jeho rozpuštění roztok natáhněte zpět do injekční stříkačky. Zkontrolujte, zda je roztok čirý a neobsahuje částice. Až tři injekční lahvičky prášku mohou být rozpuštěny v 1 ml rozpouštědla.)

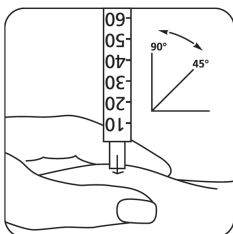
4. Příprava injekční stříkačky k podání injekce

- Vyměňte jehlu za tenkou injekční jehlu.
- Odstraňte všechny vzduchové bubliny. Pokud spatříte v injekční stříkačce vzduchové bubliny, podržte injekční stříkačku s jehlou mířící vzhůru a jemně klepněte do injekční stříkačky, až se všechny bubliny shromáždí na povrchu. Stlačte píst, dokud všechny bubliny nevymizí.



5. Podání dávky

- Roztok si ihned aplikujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám již poradili, kam si ho máte podat (např. do břicha nebo do stehna). Aby bylo podráždění pokožky co nejmenší, volte každý den jiné místo pro injekci.
- Zvolené místo na kůži kruhovým pohybem očistěte pomocí tamponku namočeného do alkoholu.
- Kůži na zvoleném místě stlačte k sobě a vpíchněte jehlu pod úhlem 45° až 90° pohybem připomínajícím zapíchnutí šípky.
- Injekci vpíchněte pod kůži a jemně tlače na píst přesně tak, jak Vám to ukázal lékař nebo zdravotní sestra. Nepichujte injekci přímo do žíly. Se vstříknutím veškerého roztoku nemusíte nijak spěchat.
- Ihned poté jehlu vytáhněte a očistěte místo vpichu krouživým pohybem pomocí tamponku namočeného v alkoholu.



6. Po vpíchnutí injekce

Vyhoďte všechny použité pomůcky: Jakmile dokončíte injekci, okamžitě vyhoďte všechny jehly a prázdné injekční lahvičky na bezpečné místo, nejlépe do zásobníku na ostré předměty. Případný nespotřebovaný roztok musí být zlikvidován.

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U **dospělých žen** se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U **dospělých mužů** se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6,
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsanych stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječnicků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík, benzylalkohol a latex

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Po přípravě s poskytnutým rozpouštědlem obsahuje tento léčivý přípravek 1,23 mg benzylalkoholu v každé dávce 75 IU, což odpovídá 9,45 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahující rozpouštědlo k rekonstituci obsahuje latex (přírodní suchou pryž), který může způsobit těžké alergické reakce.

Léková forma (GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok) bez benzylalkoholu a latexu je dostupná pro případ, že jste alergický(á) na tyto složky.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání). Přípravený roztok může být použit k několika injekcím.
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Než si budete moci aplikovat injekce sami, lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak si budete injekce přípravku GONAL-f píchat.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU), čemuž odpovídá odstupňovaný objem injekčních stříkaček v daném balení.

Budete-li používat jinou injekční stříkačku, na které jsou uvedeny mililitry (ml) místo mezinárodních jednotek (IU), správné množství pro injekci v mililitrech můžete určit z níže uvedené tabulky:

Dávka určená k podání injekcí (IU)	Objem určený k podání injekcí (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbříšku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).
- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na injekční lahvičce nebo krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před rozpuštěním neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Jakmile je roztok připraven, můžete ho uchovávat po dobu maximálně 28 dnů.

- Na injekční lahvičku s přípravkem GONAL-f napište datum, kdy byl roztok připraven.
- Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Případné zbytky roztoku přípravku GONAL-f v injekční lahvičce po uplynutí 28 dnů už nepoužívejte.

Případný nespotřebovaný roztok je třeba na konci léčby zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Prášek přípravku GONAL-f 1050/1,75 ml nesmí být podáván v jedné injekci s jinými léčivy. Prášek přípravku GONAL-f 1050/1,75 ml nesmí být mísen v jedné injekční stříkačce nebo injekční lahvičce s jiným přípravkem GONAL-f.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 1 200 IU folitropinu alfa.
- Po rekonstituci obsahuje 1,75 ml roztoku 1 050 IU (77 mikrogramů) folitropinu alfa, což znamená, že jeden mililitr roztoku obsahuje 600 IU (44 mikrogramů).
- Dalšími složkami jsou sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH.
- Rozpouštědlem je voda pro injekci a benzylalkohol.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě prášku a rozpouštědla, které se používají k přípravě injekčního roztoku.
- Prášek tvoří bílé pelety ve skleněné injekční lahvičce s více dávkami.
- Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina v předplněné injekční stříkačce s obsahem 2 ml.
- Přípravek GONAL-f se dodává v balení s 1 injekční lahvičkou s práškem a 1 předplněnou injekční stříkačkou s rozpouštědlem a s 15 injekčními stříkačkami na jedno použití pro podávání přípravku, které jsou označeny stupnicí s mezinárodními jednotkami (IU FSH).

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

JAK PŘÍPRAVEK GONAL-f PRÁŠEK A ROZPOUŠTĚDLO PŘIPRAVIT A POUŽÍVAT

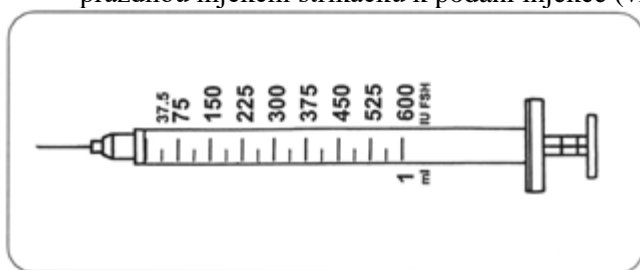
- V této části se dozvíte, jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravovat a používat.
- Než ho začnete připravovat, přečtěte si prosím nejprve všechny následující pokyny.
- Injekci si píchejte každý den vždy ve stejnou denní dobu.

1. Umyjte si ruce a najděte si nějaké vhodné čisté místo.

- Je důležité, aby Vaše ruce a pomůcky, které budete používat, byly co možná nejmocnější.
- Vhodným místem je například čistý stůl nebo pracovní deska v kuchyni.

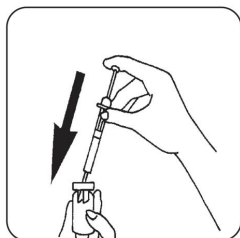
2. Připravte si všechny věci, které budete potřebovat, a rozložte si je na pracovní ploše:

- 2 tamponky namočené v alkoholu
- předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem (čirá tekutina)
- injekční lahvičku s přípravkem GONAL-f (bílý prášek)
- prázdnou injekční stříkačku k podání injekce (viz obrázek dole).



3. Příprava roztoku

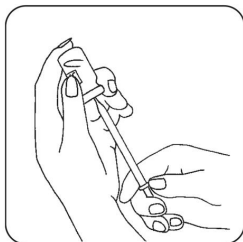
- Odstraňte ochranné víčko z injekční lahvičky s práškem a z předplněné injekční stříkačky.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku a všechny její obsah pomalu vstříkněte do injekční lahvičky s práškem.
- Injekční stříkačku vytáhněte z injekční lahvičky a zlikvidujte ji (aby nedošlo k poranění, nasadíte na jehlu ochranné víčko).
- Tato injekční lahvička obsahuje několik dávek přípravku GONAL-f. Budete si ji muset na několik dní uschovat a pokaždé odebírat pouze takové množství přípravku, které vám bylo na daný den předepsáno.



4. Příprava injekční stříkačky k podání injekce

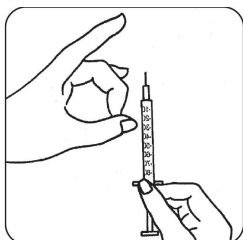
- Obsah injekční lahvičky s přípravkem GONAL-f, připraveným podle pokynů v kroku 3, jemně promíchejte. Zkontrolujte, zda je roztok čirý a zda neobsahuje žádné částičky.
- Připravte si injekční stříkačku k podání injekce a tahem za píst ji naplňte vzduchem na správnou dávku v mezinárodních jednotkách (IU FSH).

- Vpíchněte jehlu do injekční lahvičky, injekční lahvičku otočte dnem vzhůru a vzduch vyprázdněte do injekční lahvičky.
- Poté tahem za píst až po správnou dávku v jednotkách IU FSH natáhněte do injekční stříkačky k podání dávky předepsanou dávku přípravku GONAL-f.



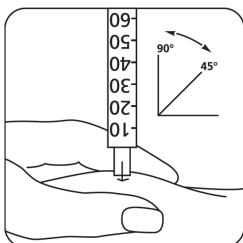
5. Odstranění vzduchových bublin

- Pokud v injekční stříkačce uvidíte vzduchové bubliny, uchopte injekční stříkačku s jehlou směřující vzhůru a jemně na injekční stříkačku poklepávejte, dokud se vzduch neshromáždí na povrchu. Potom stlačte píst, dokud vzduchové bubliny nezmizí.



6. Podání dávky

- Roztok si ihned aplikujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám již poradili, kam si ho máte podat (např. do břicha nebo do stehna). Aby bylo podráždění pokožky co nejmenší, volte každý den jiné místo pro injekci.
- Zvolené místo na kůži kruhovým pohybem očistěte pomocí tamponku namočeného do alkoholu.
- Kůži na zvoleném místě stlačte k sobě a vpíchněte jehlu pod úhlem 45° až 90° pohybem připomínajícím zapíchnutí šipky.
- Injekci vpíchněte pod kůži a jemně tlačte na píst přesně tak, jak Vám to ukázal lékař nebo zdravotní sestra. Nepichujte injekci přímo do žíly. Se vstříknutím veškerého roztoku nemusíte nijak spěchat.
- Ihned poté jehlu vytáhněte a očistěte místo vpichu kruživým pohybem pomocí tamponku namočeného v alkoholu.



7. Po vpíchnutí injekce

- Jakmile dokončíte injekci, okamžitě vyhod'te všechny použité injekční stříkačky na bezpečné místo, nejlépe do zásobníku na ostré předměty.
- Skleněnou injekční lahvičku s připraveným roztokem uložte na bezpečné místo. Možná ji budete ještě potřebovat. Připravený roztok je pouze pro Vaše vlastní použití, neměl by být podáván jiným pacientům.
- Při dalších injekcích rozpuštěného roztoku přípravku GONAL-f opakujte kroky 4 až 7.

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U dospělých žen se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U dospělých mužů se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6,
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsanych stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječníků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík, benzylalkohol a latex

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Po přípravě s poskytnutým rozpouštědlem obsahuje tento léčivý přípravek 1,23 mg benzylalkoholu v každé dávce 75 IU, což odpovídá 9,45 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahující rozpouštědlo k rekonstituci obsahuje latex (přírodní suchou pryž), který může způsobit těžké alergické reakce.

Léková forma (GONAL-f 75 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok) bez benzylalkoholu a latexu je dostupná pro případ, že jste alergický(á) na tyto složky.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání). Přípravený roztok může být použit k několika injekcím.
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Než si budete moci aplikovat injekce sami, lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak si budete injekce přípravku GONAL-f píchat.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravit a používat“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU), čemuž odpovídá odstupňovaný objem injekčních stříkaček v daném balení.

Budete-li používat jinou injekční stříkačku, na které jsou uvedeny mililitry (ml) místo mezinárodních jednotek (IU), správné množství pro injekci v mililitrech můžete určit z níže uvedené tabulky:

Dávka určená k podání injekcí (IU)	Objem určený k podání injekcí (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbřišku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).
- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na injekční lahvičce nebo krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před rozpuštěním neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Jakmile je roztok připraven, můžete ho uchovávat po dobu maximálně 28 dnů.

- Na injekční lahvičku s přípravkem GONAL-f napište datum, kdy byl roztok připraven.
- Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Případné zbytky roztoku přípravku GONAL-f v injekční lahvičce po uplynutí 28 dnů už nepoužívejte.

Případný nespotřebovaný roztok je třeba na konci léčby zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Prášek přípravku GONAL-f 450/0,75 ml nesmí být podáván v jedné injekci s jinými léčivými. Prášek přípravku GONAL-f 450/0,75 ml nesmí být mísen v jedné injekční stříkačce nebo injekční lahvičce s jiným přípravkem GONAL-f.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 600 IU folitropinu alfa.
- Po rekonstituci obsahuje 0,75 ml roztoku 450 IU (33 mikrogramů) folitropinu alfa, což znamená, že jeden mililitr roztoku obsahuje 600 IU (44 mikrogramů).
- Dalšími složkami jsou sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH.
- Rozpouštědlem je voda pro injekci a benzylalkohol.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě prášku a rozpouštědla, které se používají k přípravě injekčního roztoku.
- Prášek tvoří bílé pelety ve skleněné injekční lahvičce s více dávkami.
- Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina v předplněné injekční stříkačce s obsahem 1 ml.
- Přípravek GONAL-f se dodává v balení s 1 injekční lahvičkou s práškem a 1 předplněnou injekční stříkačkou s rozpouštědlem a s 6 injekčními stříkačkami na jedno použití pro podávání přípravku, které jsou označeny stupnicí s mezinárodními jednotkami (IU FSH).

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

JAK PŘÍPRAVEK GONAL-f PRÁŠEK A ROZPOUŠTĚDLO PŘIPRAVIT A POUŽÍVAT

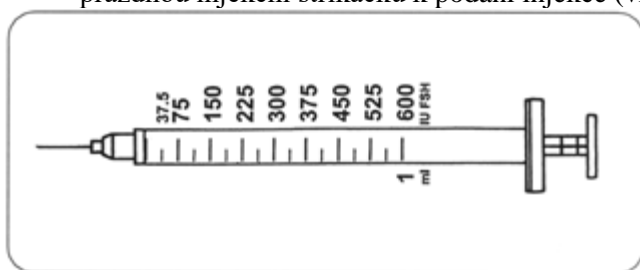
- V této části se dozvíte, jak přípravek GONAL-f prášek a rozpouštědlo připravovat a používat.
- Než ho začnete připravovat, přečtěte si prosím nejprve všechny následující pokyny.
- Injekci si píchejte každý den vždy ve stejnou denní dobu.

1. Umyjte si ruce a najděte si nějaké vhodné čisté místo.

- Je důležité, aby Vaše ruce a pomůcky, které budete používat, byly co možná nejméně špinavé.
- Vhodným místem je například čistý stůl nebo pracovní deska v kuchyni.

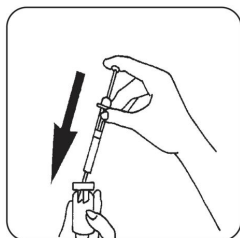
2. Připravte si všechny věci, které budete potřebovat, a rozložte si je na pracovní ploše:

- 2 tamponky namočené v alkoholu
- předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem (čirá tekutina)
- injekční lahvičku s přípravkem GONAL-f (bílý prášek)
- prázdnou injekční stříkačku k podání injekce (viz obrázek dole).



3. Příprava roztoku

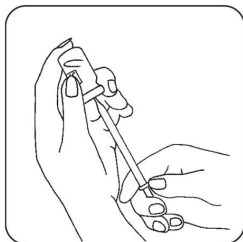
- Odstraňte ochranné víčko z injekční lahvičky s práškem a z předplněné injekční stříkačky.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku a všechny její obsah pomalu vstříkněte do injekční lahvičky s práškem.
- Injekční stříkačku vytáhněte z injekční lahvičky a zlikvidujte ji (aby nedošlo k poranění, nasadte na jehlu ochranné víčko).
- Tato injekční lahvička obsahuje několik dávek přípravku GONAL-f. Budete si ji muset na několik dní uschovat a pokaždé odebírat pouze takové množství přípravku, které vám bylo na daný den předepsáno.



4. Příprava injekční stříkačky k podání injekce

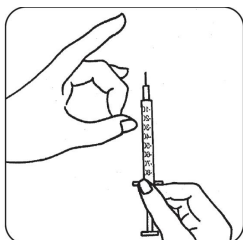
- Obsah injekční lahvičky s přípravkem GONAL-f, připraveným podle pokynů v kroku 3, jemně promíchejte. Zkontrolujte, zda je roztok čirý a zda neobsahuje žádné částičky.
- Připravte si injekční stříkačku k podání injekce a tahem za píst ji naplňte vzduchem na správnou dávku v mezinárodních jednotkách (IU FSH).

- Vpíchněte jehlu do injekční lahvičky, injekční lahvičku otočte dnem vzhůru a vzduch vyprázdněte do injekční lahvičky.
- Poté tahem za píst až po správnou dávku v jednotkách IU FSH natáhněte do injekční stříkačky k podání dávky předepsanou dávku přípravku GONAL-f.



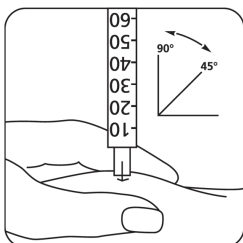
5. Odstranění vzduchových bublin

- Pokud v injekční stříkačce uvidíte vzduchové bubliny, uchopte injekční stříkačku s jehlou směřující vzhůru a jemně na injekční stříkačku poklepávejte, dokud se vzduch neshromáždí na povrchu. Potom stlačte píst, dokud vzduchové bubliny nezmizí.



6. Podání dávky

- Roztok si ihned aplikujte. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám již poradili, kam si ho máte podat (např. do břicha nebo do stehna). Aby bylo podráždění pokožky co nejmenší, volte každý den jiné místo pro injekci.
- Zvolené místo na kůži kruhovým pohybem očistěte pomocí tamponku namočeného do alkoholu.
- Kůži na zvoleném místě stlačte k sobě a vpíchněte jehlu pod úhlem 45° až 90° pohybem připomínajícím zapíchnutí šipky.
- Injekci vpíchněte pod kůži a jemně tlačte na píst přesně tak, jak Vám to ukázal lékař nebo zdravotní sestra. Nepichujte injekci přímo do žíly. Se vstříknutím veškerého roztoku nemusíte nijak spěchat.
- Ihned poté jehlu vytáhněte a očistěte místo vpichu kruživým pohybem pomocí tamponku namočeného v alkoholu.



7. Po vpíchnutí injekce

- Jakmile dokončíte injekci, okamžitě vyhod'te všechny použité injekční stříkačky na bezpečné místo, nejlépe do zásobníku na ostré předměty.
- Skleněnou injekční lahvičku s připraveným roztokem uložte na bezpečné místo. Možná ji budete ještě potřebovat. Připravený roztok je pouze pro Vaše vlastní použití, neměl by být podáván jiným pacientům.
- Při dalších injekcích rozpuštěného roztoku přípravku GONAL-f opakujte kroky 4 až 7.

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod k použití

1. Co je přípravek GONAL-F a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U **dospělých žen** se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U **dospělých mužů** se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječniku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsanych stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječnicků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání). Po přípravě musí být přípravek GONAL-f podán okamžitě.
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak používat předplněné pero GONAL-f k podávání injekcí.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Návod k použití“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Niže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU).

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbříšku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).

- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku zásobní vložky nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být tento přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtejте víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Na předplněné pero GONAL-f si poznamenejte datum prvního použití předplněného pera. K tomu účelu je k „Návodu k použití“ přiložena nálepka.

- Po otevření má být pero skladováno maximálně 28 dnů při teplotě od 2 °C do 25 °C.
- Po uplynutí 28 dnů případný zbytek přípravku v předplněném peru už nepoužívejte. Případný nespotebovaný roztok je třeba na konci léčby zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Předplněné pero s vícedávkovým zásobníkem obsahuje folitropinu alfa 150 IU (11 mikrogramů) v 0,24 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, metakresol a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH a voda pro injekci.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě čiré bezbarvé tekutiny pro injekční podání pomocí předplněného pera.
- Dodává se v balení s 1 předplněným perem a 4 jehlami na jedno použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití

GONAL-f PŘEDPLNĚNÉ PERO 150 IU/0,24 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Obsah

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f
Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f
Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Krok 1 Příprava potřebných pomůcek
Krok 2 Příprava na injekci
Krok 3 Nasazení jehly
Krok 4 Navolení dávky
Krok 5 Podání dávky injekcí
Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci
Krok 7 Po podání injekce
Krok 8 Uchovávání předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f

- Před použitím předplněného pera s přípravkem GONAL-f si přečtěte návod k použití a příbalovou informaci.
- Za všech okolností se řiďte pokyny uvedenými v tomto návodu k použití a znalostmi získanými během nácviku, který s Vámi provedl zdravotnický pracovník. Tyto pokyny se totiž mohou lišit od postupu, který jste prováděl(a) v minulosti. Uvedené informace Vám pomohou předejít nesprávnému způsobu léčby, infekci způsobené píchnutím se o jehlu nebo poranění rozbitým sklem.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f je určeno pouze pro podání podkožní (subkutánní) injekce.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f použijte pouze tehdy, pokud Vám zdravotnický pracovník předvedl, jak je správně používat.
- Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik předplněných per s přípravkem GONAL-f budete k dokončení léčby potřebovat.
- Injekci si aplikujte každý den ve stejnou dobu.
- Čísla zobrazující se v **okénku pro informaci o dávce** představují počet mezinárodních jednotek neboli IU (International Units) a zobrazují dávku folitropinu alfa. Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik mezinárodních jednotek folitropinu alfa si máte každý den injekcí podat.
- Čísla uvedená v **okénku pro informaci o dávce** Vám pomohou:
 - a. Navolit svou předepsanou dávku (obrázek 1).
 - b. Ověřit, že jste si aplikovala celou injekci (obrázek 2).
 - c. Určit zbývající dávku, která má být aplikována pomocí druhého pera (obrázek 3).
- Po podání každé injekce okamžitě vyjměte jehlu z pera.



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

Jehly **nepoužívejte opakovaně**.

Pero ani jehly **nesdílejte** s jinou osobou.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte**, pokud spadlo na zem nebo je prasklé nebo poškozené, protože to by mohlo způsobit zranění.

Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

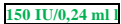

Léčebný deník je uveden na poslední stránce. Používejte léčebný deník pro záznam podaného množství přípravku.

Podání nesprávného množství přípravku v injekci může ovlivnit léčbu.

- Zaznamenejte číslo léčebného dne (sloupec 1), datum (sloupec 2), čas své injekce (sloupec 3) a objem svého pera (sloupec 4).
- Zaznamenejte svou předepsanou dávku (sloupec 5).
- Zkontrolujte, že jste navolil(a) správnou dávku před podáním injekce (sloupec 6).
- Po injekci si přečtete číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**.
- Potvrďte, že jste si aplikoval(a) celou injekci (sloupec 7) nebo zaznamenejte číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**, pokud je jiné než „0“ (sloupec 8).
- Je-li třeba, aplikujte injekci pomocí druhého pera s nastavením zbývajících dávky uvedené v části „Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci“ (sloupec 8).
- Zaznamenejte tuto zbývajících dávku v části „**Množství nastavené pro injekci**“ (sloupec 6) na dalším řádku.

Používání Vašeho léčebného deníku pro záznam denní(ch) injekce(i) Vám umožní každý den ověřit, že jste aplikoval(a) celou předepsanou dávku.

Příklad léčebného deníku:

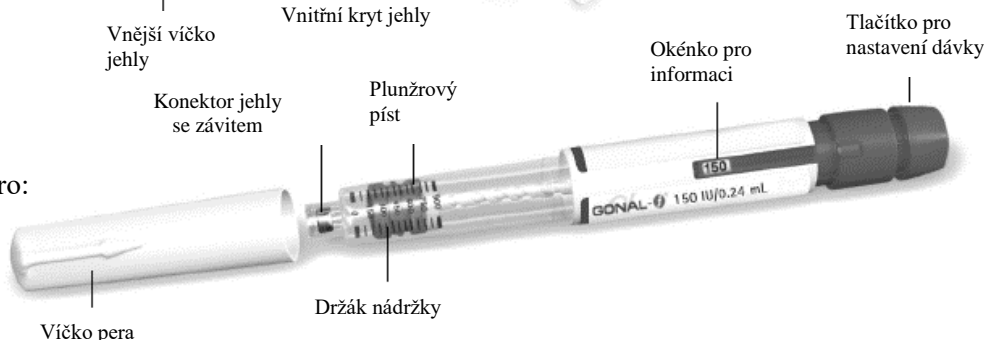
1 Číslo léčebného dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera 	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce		
					Množství nastavené pro injekci		Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci
#1	10/06	07:00	150 IU	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#2	11/06/	07:00	150 IU	100	100	<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input checked="" type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množství 50 ..pomocí nového pera
#2	11/06	07:00	150 IU	není použitelné	50	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f

Jehla*:



Předplněné pero:



*Pouze pro ilustraci.

**Čísla v okénku pro informaci o dávce a na držáku nádržky představují počet mezinárodních jednotek (IU) přípravku.

Krok 1 Příprava potřebných pomůcek

1.1 Před použitím nechte předplněné pero po dobu alespoň 30 minut při pokojové teplotě, aby i přípravek dosáhl pokojové teploty.

K zahřátí pera **nepoužívejte** mikrovlnnou troubu ani jiné ohřívací zařízení.

1.2 Připravte si čistou a rovnou plochu, jako je stůl nebo kuchyňská linka, v dobře osvětlené místnosti.

1.3 Potřebovat budete také (není součástí balení):

- Tamponky namočené v alkoholu a nádobu na ostré předměty (obrázek 4).

1.4 Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře je osušte (obrázek 5).

1.5 Rukou vyjměte předplněné pero s přípravkem GONAL-f z balení.

Nepoužívejte k tomu žádné nástroje, neboť jejich použití může pero poškodit.

1.6 Zkontrolujte, zda na předplněném peru je uveden název GONAL-f.

1.7 Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera (obrázek 6).

Nepoužívejte předplněné pero s přípravkem GONAL-f, pokud datum použitelnosti již uplynulo nebo na peru není uveden název GONAL-f.



Obr. 4



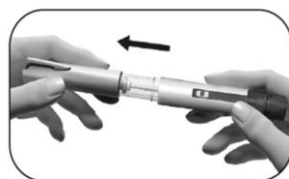
Obr. 5



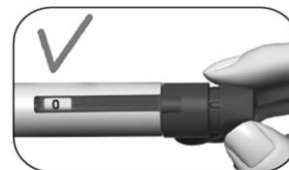
Obr. 6

Krok 2 Příprava na injekci

- 2.1 Sejměte víčko pera (obrázek 7).
- 2.2 Zkontrolujte, zda je přípravek čirý, bezbarvý a neobsahuje částice.



Obr. 7

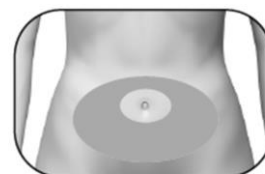


Obr. 8

- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud přípravek změnil barvu nebo je zakalený, protože by to mohlo způsobit infekci.
- 2.3 Zkontrolujte, zda je okénko pro informaci o dávce nastaveno na hodnotu „0“ (obrázek 8).

Zvolte místo podání injekce:

- 2.4 Zdravotnický pracovník Vám měl ukázat místa v oblasti břicha vhodná k podání injekce (obrázek 9). Abyste omezil(a) možnost podráždění kůže, každý den zvolte k podání injekce jiné místo.
- 2.5 Očistěte kůži v místě podání injekce tak, že ji otřete tamponkem napuštěným alkoholem. Očištěné kůže se **nedotýkejte** ani ji **nezakrývejte**.



Obr. 9

Krok 3 Nasazení jehly

Důležité: Dbejte na to, abyste pro každou injekci použil(a) novou jehlu. Opakované použití jehel může způsobit infekci.

- 3.1 Vezměte si novou jehlu. Používejte pouze dodávané jehly „na jedno použití“.
- 3.2 Zkontrolujte, zda není vnější víčko jehly poškozené.
- 3.3 Vnější víčko jehly pevně uchopte.
- 3.4 Zkontrolujte, zda není snímací těsnění na vnějším víčku jehly poškozené nebo uvolněné a zda datum použitelnosti neuplynulo (obrázek 10).
- 3.5 Sejměte snímací těsnění (obrázek 11).



Obr. 10



Obr. 11

Pokud je vnější víčko jehly nebo snímací těsnění poškozené nebo uvolněné, jehlu **nepoužívejte**. Použití jehel s prošlým datem použitelnosti nebo jehel s poškozeným snímacím těsněním nebo vnějším víčkem jehly může způsobit infekci. Vyhod'te jehlu do nádoby na ostré předměty a vezměte si novou.

3.6 Vnější víčko jehly zašroubujte na hrot předplněného pera s přípravkem GONAL-f se závitem, dokud neucítíte mírný odpor (obrázek 12).

Nenasazujte jehlu příliš pevně; mohlo by být obtížné jehlu po injekci sejmut.

3.7 Sejměte vnější víčko jehly tak, že jej jemně vytáhnete (obrázek 13).

3.8 Položte jej stranou pro pozdější použití (obrázek 14).

Vnější víčko jehly **nevyhazujte**; po sejmutí jehly z předplněného pera bude totiž bránit vzniku poranění a infekce.

3.9 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f s jehlou tak, aby jehla směřovala vzhůru. (obrázek 15).

3.10 Opatrně sejměte a vyhod'te zelený vnitřní kryt (obrázek 16).

Zelený vnitřní kryt na jehlu znovu **nenasazujte**; může to totiž způsobit poranění jehlou a vznik infekce.

3.11 Pozorně sledujte hrot jehly, dokud se neobjeví malá kapička (kapičky) tekutiny.



Obr. 12



Obr. 13



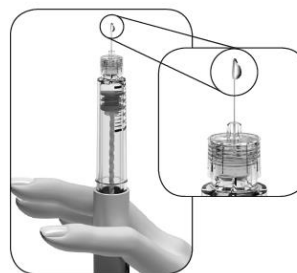
Obr. 14



Obr. 15

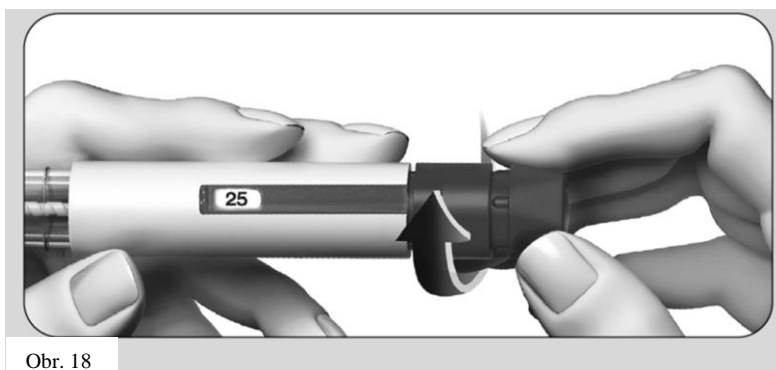
Obr. 16

Pokud	Pak
Používáte nové pero	<p>Přesvědčte se, zda je na hrotu jehly kapička tekutiny (obrázek 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud vidíte kapičku tekutiny, přejděte ke kroku 4, Navolení dávky. • Pokud nevidíte malou kapku tekutiny na hrotu jehly nebo v jeho blízkosti, musíte provést kroky uvedené na další stránce, abyste ze systému odstranil(a) vzduch.
Používáte pero opakovaně	NENÍ nutné kapičku tekutiny kontrolovat. Přejděte přímo ke kroku 4 Navolení dávky.



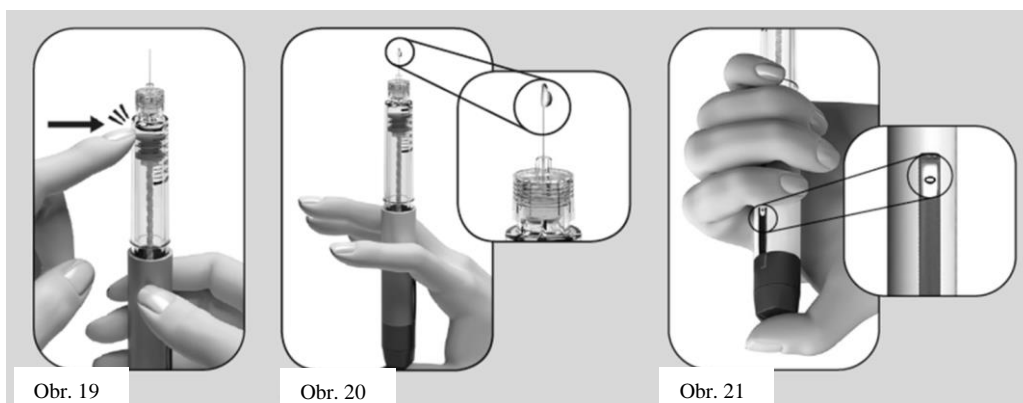
Obr. 17

Pokud při prvním použití nového pera nevidíte malou kapičku (kapičky) tekutiny na nebo v blízkosti hrotu jehly:



Obr. 18

1. Opatrně otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky směrem dopředu, až se na **okénku pro informaci o dávce** objeví **údaj „25“** (obrázek 18).
 - Jestliže tuto polohu přejdete, můžete otáčet tlačítkem pro nastavení dávky zpět až k údaji „25“.



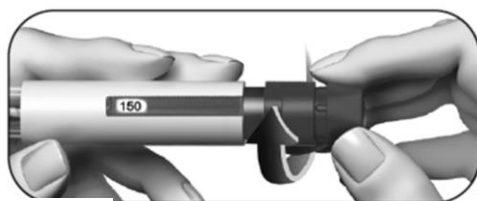
2. Držte pero s jehlou směřující vzhůru.
3. Prstem jemně poklepte na držák nádržky (obrázek 19).
4. Stiskněte tlačítko pro nastavení dávky **tak daleko, jak jen to je možné**. Na špičce jehly se objeví malá kapka tekutiny (obrázek 20).
5. Zkontrolujte, že je **okénko pro informaci o dávce** nastaveno na „0“ (obrázek 21).
6. Přejděte na **krok 4 Navolení dávky**.

Pokud se kapička tekutiny neobjeví, kontaktujte zdravotnického pracovníka.

Krok 4 Navolení dávky

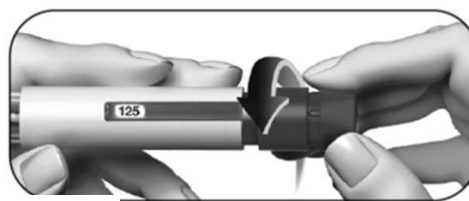
Poznámka: Pero obsahuje 150 IU folitropinu alfa. Maximální jednotlivá dávka pro pero o objemu 150 IU je 150 IU. Nejmenší nastavení pro jednotlivou dávku je 12,5 IU, dávku je možné zvyšovat po 12,5 IU.

- 4.1 Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky, dokud se neobjeví požadovaná dávka v okénku pro informaci o dávce.
 - Příklad: Pokud je zamýšlená dávka „150“ IU, přesvědčte se, že okénko pro informaci o dávce ukazuje hodnotu „150“ (obrázek 22). Podání nesprávného množství léku injekcí může ovlivnit léčbu.



Obr. 22

- Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky **dopředu** pro navolení dávky (obrázek 22).



Obr. 23

- Pokud přejdete za zamýšlenou hodnotu dávky, můžete tlačítkem pro nastavení dávky otočit **dozadu** (obrázek 23).

- 4.2 Zkontrolujte, že **okénko pro informace o dávce** zobrazuje Vaši **úplnou předepsanou dávku** před přechodem na další krok.

Krok 5 Podání dávky injekcí

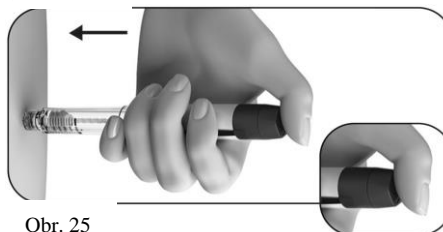
Důležité: Dávku si injekcí podejte tak, jak Vás k tomu zaškolil zdravotnický pracovník.

5.1 Pomalu zatlačte celou jehlu do kůže (obrázek 24).



Obr. 24

5.2 Umístěte palec na střed tlačítka pro nastavení dávky. **Pomalou stiskněte dávkovací tlačítko, jak nejvíce to půjde,** a přidržte jej pro dokončení celé injekce (obrázek 25).

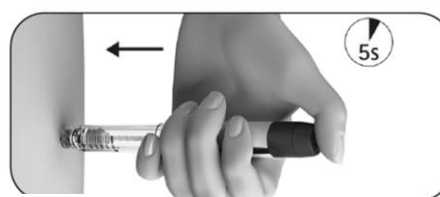


Obr. 25

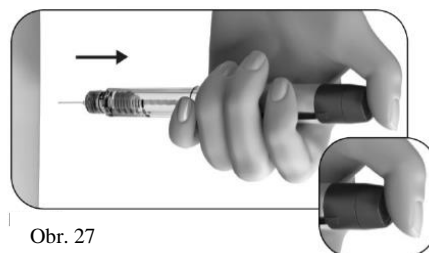
Poznámka: Čím větší je dávka, tím delší je doba injekce.

5.3 Držte dávkovací tlačítko minimálně 5 sekund, než jehlu z kůže vyjmete (obrázek 26).

- Číslo dávky uvedené v okénku pro informaci o dávce se vrátí na „0“.
- Po minimálně 5 sekundách vytáhněte jehlu z kůže a **mějte stále tlačítko pro nastavení dávky stlačené** (obrázek 27).
- Tlačítko pro nastavení dávky uvolněte, jakmile je jehla vyjmutá z kůže.



Obr. 26



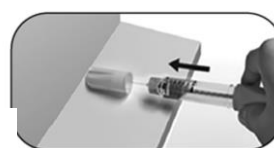
Obr. 27

Dávkovací tlačítko **neuvolňujte**, dokud nevytáhnete jehlu z kůže.

Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci

6.1 Položte vnější víčko jehly na rovný povrch.

6.2 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f pevně jednou rukou a nasuňte jehlu do vnějšího víčka jehly (obrázek 28).



Obr. 28

6.3 Pokračujte zatlačením jehly ve víčku proti pevnému povrchu, dokud neuslyšíte „cvaknutí“ (obrázek 29).



Obr. 29

6.4 Uchopte vnější víčko jehly a odšroubujte jehlu tak, že ji otočíte v opačném směru (obrázek 30).



Obr. 30

6.5 Použitou jehlu bezpečně zlikvidujte v nádobě na ostré předměty (obrázek 31). S jehlou zacházejte opatrně, abyste se o ni neporanil(a).



Obr. 31

Použité jehly **nepoužívejte opakovaně** ani je s nikým **nesdílejte**.

Krok 7 Po podání injekce

7.1 Zkontrolujte, že jste si podal(a) celou injekci:

- Ověřte, že je okénko pro informaci o dávce nastaveno na „0“ (obrázek 32).

Pokud okénko pro informaci o dávce ukazuje „0“, podal(a) jste si celou dávku.

Jestliže okénko pro informaci o dávce zobrazuje číslo **vyšší než „0“**, je předplněné pero s přípravkem GONAL-f prázdné. Nepodal(a) jste si celou předepsanou dávku a musíte provést krok 7.2 popsany níže.



Obr. 32

7.2 Dokončení částečné injekce (pouze je-li to potřeba):

- **Okénko pro informaci o dávce** bude uvádět chybějící množství, které si musíte aplikovat pomocí nového pera. Níže uvedený příklad ukazuje, že chybějící množství je „50“ IU (obrázek 33).

Potřebujete-li dokončit dávku pomocí druhého pera, opakujte kroky 1 až 8.



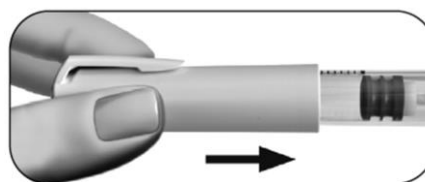
Obr. 33

Krok 8 Uchování předplněného pera s přípravkem GONAL-f

8.1 Na pero znovu nasadte víčko pera, abyste zabránil(a) infekci (obrázek 34).

8.2 Uchovávejte pero s nasazeným víčkem na bezpečném místě a podle pokynů v příbalové informaci.

8.3 Když je pero prázdné, zeptejte se zdravotnického pracovníka, jak jej zlikvidovat.




Obr. 34

Neuchovávejte pero s jehlou stále nasazenou, neboť to může způsobit infekci.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte znovu**, pokud spadlo nebo je prasklé nebo poškozené, protože to může způsobit zranění.

Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Léčebný deník pro předplněné pero GONAL-f

1 Číslo Léčebného Dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera 150 IU/0,24 ml	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce		
					Množství nastavené pro injekci	Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci	
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	150 IU			<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Tento návod k použití byl naposledy revidován: {MM/RRRR}.

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod k použití

1. Co je přípravek GONAL-F a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U **dospělých žen** se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U **dospělých mužů** se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsanych stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječnicků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání). Po přípravě musí být přípravek GONAL-f podán okamžitě.
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak používat předplněné pero GONAL-f k podávání injekcí.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Návod k použití“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU).

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbříšku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).

- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku zásobní vložky nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být tento přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtejте víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Na předplněné pero GONAL-f si poznamenejte datum prvního použití předplněného pera. K tomu účelu je k „Návodu k použití“ přiložena nálepka.

- Po otevření má být pero skladováno maximálně 28 dnů při teplotě od 2 °C do 25 °C.
- Po uplynutí 28 dnů případný zbytek přípravku v předplněném peru už nepoužívejte. Případný nespotebovaný roztok je třeba na konci léčby zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Předplněné pero s vícedávkovým zásobníkem obsahuje folitropinu alfa 300 IU (22 mikrogramů) v 0,48 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, metakresol a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH a voda pro injekci.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě čiré bezbarvé tekutiny pro injekční podání pomocí předplněného pera.
- Dodává se v balení s 1 předplněným perem a 8 jehlami na jedno použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití

GONAL-f PŘEDPLNĚNÉ PERO 300 IU/0,48 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Obsah

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f
Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f
Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Krok 1 Příprava potřebných pomůcek
Krok 2 Příprava na injekci
Krok 3 Nasazení jehly
Krok 4 Navolení dávky
Krok 5 Podání dávky injekcí
Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci
Krok 7 Po podání injekce
Krok 8 Uchovávání předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f

- Před použitím předplněného pera s přípravkem GONAL-f si přečtěte návod k použití a příbalovou informaci.
- Za všech okolností se řiďte pokyny uvedenými v tomto návodu k použití a znalostmi získanými během nácviku, který s Vámi provedl zdravotnický pracovník. Tyto pokyny se totiž mohou lišit od postupu, který jste prováděl(a) v minulosti. Uvedené informace Vám pomohou předejít nesprávnému způsobu léčby, infekci způsobené píchnutím se o jehlu nebo poranění rozbitým sklem.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f je určeno pouze pro podání podkožní (subkutánní) injekce.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f použijte pouze tehdy, pokud Vám zdravotnický pracovník předvedl, jak je správně používat.
- Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik předplněných per s přípravkem GONAL-f budete k dokončení léčby potřebovat.
- Injekci si aplikujte každý den ve stejnou dobu.
- Čísla zobrazující se v **okénku pro informaci o dávce** představují počet mezinárodních jednotek neboli IU (International Units) a zobrazují dávku folitropinu alfa. Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik mezinárodních jednotek folitropinu alfa si máte každý den injekcí podat.
- Čísla uvedená v **okénku pro informaci o dávce** Vám pomohou:
 - a. Navolit svou předepsanou dávku (obrázek 1).
 - b. Ověřit, že jste si aplikovala celou injekci (obrázek 2).
 - c. Určit zbývající dávku, která má být aplikována pomocí druhého pera (obrázek 3).
- Po podání každé injekce okamžitě vyjměte jehlu z pera.



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

Jehly **nepoužívejte opakovaně**.

Pero ani jehly **nesdílejte** s jinou osobou.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte**, pokud spadlo na zem nebo je prasklé nebo poškozené, protože to by mohlo způsobit zranění.

Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Léčebný deník je uveden na poslední stránce. Používejte léčebný deník pro záznam podaného množství přípravku.

Podání nesprávného množství přípravku v injekci může ovlivnit léčbu.

- Zaznamenejte číslo léčebného dne (sloupec 1), datum (sloupec 2), čas své injekce (sloupec 3) a objem svého pera (sloupec 4).
- Zaznamenejte svou předepsanou dávku (sloupec 5).
- Zkontrolujte, že jste navolil(a) správnou dávku před podáním injekce (sloupec 6).
- Po injekci si přečtěte číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**.
- Potvrďte, že jste si aplikoval(a) celou injekci (sloupec 7) nebo zaznamenejte číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**, pokud je jiné než „0“ (sloupec 8).
- Je-li třeba, aplikujte injekci pomocí druhého pera s nastavením zbývající dávky uvedené v části „Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci“ (sloupec 8).
- Zaznamenejte tuto zbývající dávku v části „**Množství nastavené pro injekci**“ (sloupec 6) na dalším řádku.

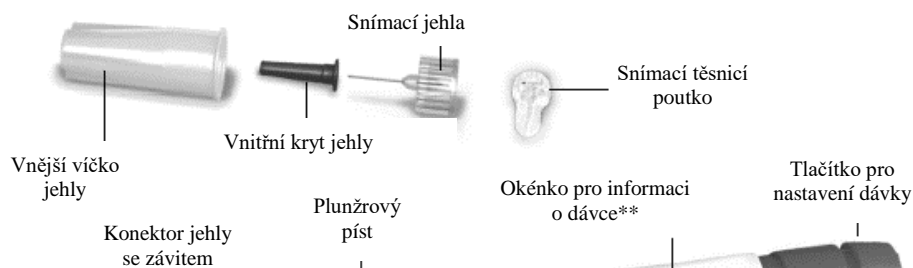
Používání Vašeho léčebného deníku pro záznam denní(ch) injekce(i) Vám umožní každý den ověřit, že jste aplikoval(a) celou předepsanou dávku.

Příklad léčebného deníku:

1 Číslo léčebného dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera <small>500 IU/0,48 ml</small>	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce		
					Množství nastavené pro injekci	Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci	
#1	10/06	07:00	300 IU	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#2	11/06	07:00	300 IU	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#3	12/06/	07:00	300 IU	125	125	<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input checked="" type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množství 75 ..pomocí nového pera
#3	12/06	07:00	300 IU	<i>není použitelné</i>	75	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f

Jehla*:



Předplněné pero:



*Pouze pro ilustraci.

**Čísla v okénku pro informaci o dávce a na držáku nádržky představují počet mezinárodních jednotek (IU) přípravku.

Krok 1 Příprava potřebných pomůcek

1.1 Před použitím nechte předplněné pero po dobu alespoň 30 minut při pokojové teplotě, aby i přípravek dosáhl pokojové teploty.

K zahřátí pera **nepoužívejte** mikrovlnnou troubu ani jiné ohřívací zařízení.

1.2 Připravte si čistou a rovnou plochu, jako je stůl nebo kuchyňská linka, v dobře osvětlené místnosti.

1.3 Potřebovat budete také (není součástí balení):

- Tamponky namočené v alkoholu a nádobu na ostré předměty (obrázek 4).

1.4 Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře je osušte (obrázek 5).

1.5 Rukou vyjměte předplněné pero s přípravkem GONAL-f z balení.

Nepoužívejte k tomu žádné nástroje, neboť jejich použití může pero poškodit.

1.6 Zkontrolujte, zda na předplněném peru je uveden název GONAL-f.

1.7 Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera (obrázek 6).

Nepoužívejte předplněné pero s přípravkem GONAL-f, pokud datum použitelnosti již uplynulo nebo na peru není uveden název GONAL-f.



Obr. 4



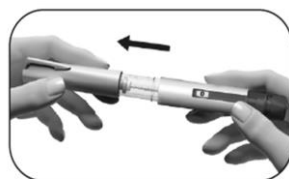
Obr. 5



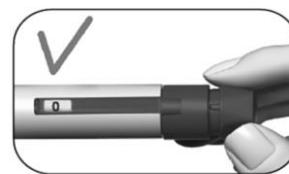
Obr. 6

Krok 2 Příprava na injekci

- 2.1 Sejměte víčko pera (obrázek 7).
- 2.2 Zkontrolujte, zda je přípravek čirý, bezbarvý a neobsahuje částice.



Obr. 7

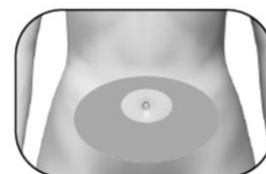


Obr. 8

- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud přípravek změnil barvu nebo je zakalený, protože by to mohlo způsobit infekci.
- 2.3 Zkontrolujte, zda je okénko pro informaci o dávce nastaveno na hodnotu „0“ (obrázek 8).

Zvolte místo podání injekce:

- 2.4 Zdravotnický pracovník Vám měl ukázat místa v oblasti břicha vhodná k podání injekce (obrázek 9). Abyste omezil(a) možnost podráždění kůže, každý den zvolte k podání injekce jiné místo.
- 2.5 Očistěte kůži v místě podání injekce tak, že ji otřete tamponkem napuštěným alkoholem.



Obr. 9

Očištěné kůže se **nedotýkejte** ani ji **nezakrývejte**.

Krok 3 Nasazení jehly

Důležité: Dbejte na to, abyste pro každou injekci použil(a) novou jehlu. Opakované použití jehel může způsobit infekci.

- 3.1 Vezměte si novou jehlu. Používejte pouze dodávané jehly „na jedno použití“.
- 3.2 Zkontrolujte, zda není vnější víčko jehly poškozené.
- 3.3 Vnější víčko jehly pevně uchopte.
- 3.4 Zkontrolujte, zda není snímací těsnění na vnějším víčku jehly poškozené nebo uvolněné a zda datum použitelnosti neuplynulo (obrázek 10).
- 3.5 Sejměte snímací těsnění (obrázek 11).



Obr. 10



Obr. 11

Pokud je vnější víčko jehly nebo snímací těsnění poškozené nebo uvolněné, jehlu **nepoužívejte**. Použití jehel s prošlým datem použitelnosti nebo jehel s poškozeným snímacím těsněním nebo vnějším víčkem jehly může způsobit infekci. Vyhod'te jehlu do nádoby na ostré předměty a vezměte si novou.

3.6 Vnější víčko jehly zašroubujte na hrot předplněného pera s přípravkem GONAL-f se závitem, dokud neucítíte mírný odpor (obrázek 12).

Nenasazujte jehlu příliš pevně; mohlo by být obtížné jehlu po injekci sejmut.

3.7 Sejměte vnější víčko jehly tak, že jej jemně vytáhnete (obrázek 13).

3.8 Položte jej stranou pro pozdější použití (obrázek 14).

Vnější víčko jehly **nevyhazujte**; po sejmutí jehly z předplněného pera bude totiž bránit vzniku poranění a infekce.

3.9 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f s jehlou tak, aby jehla směřovala vzhůru. (obrázek 15).

3.10 Opatrně sejměte a vyhod'te zelený vnitřní kryt (obrázek 16).

Zelený vnitřní kryt na jehlu znovu **nenasazujte**; může to totiž způsobit poranění jehlou a vznik infekce.

3.11 Pozorně sledujte hrot jehly, dokud se neobjeví malá kapička (kapičky) tekutiny.



Obr. 12



Obr. 13



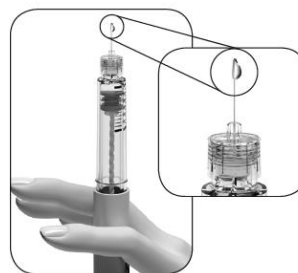
Obr. 14



Obr. 15

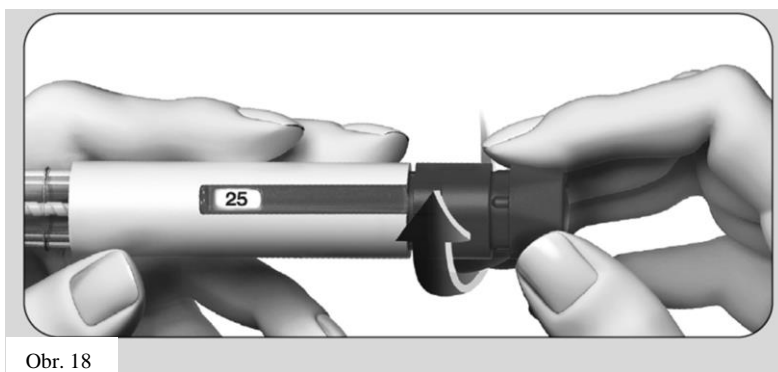
Obr. 16

Pokud	Pak
Používáte nové pero	<p>Přesvědčte se, zda je na hrotu jehly kapička tekutiny (obrázek 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud vidíte kapičku tekutiny, přejděte ke kroku 4, Navolení dávky. • Pokud nevidíte malou kapku tekutiny na hrotu jehly nebo v jeho blízkosti, musíte provést kroky uvedené na další stránce, abyste ze systému odstranil(a) vzduch.
Používáte pero opakovaně	<p>NENÍ nutné kapičku tekutiny kontrolovat. Přejděte přímo ke kroku 4 Navolení dávky.</p>



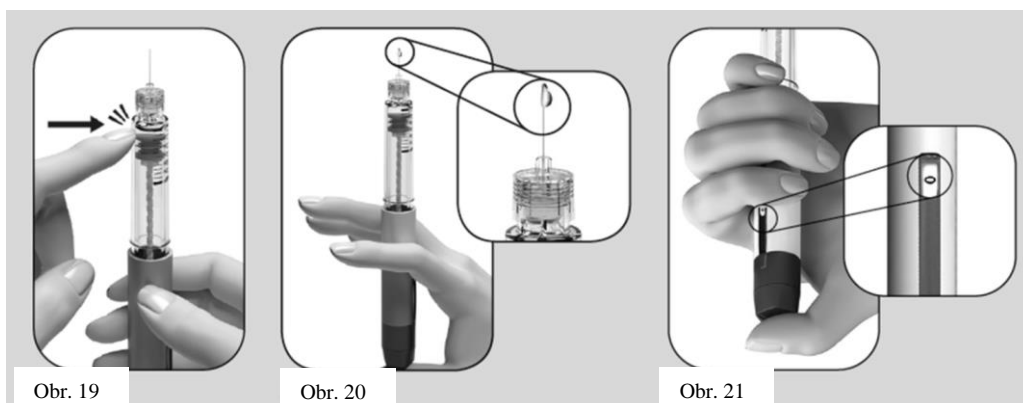
Obr. 17

Pokud při prvním použití nového pera nevidíte malou kapičku (kapičky) tekutiny na nebo v blízkosti hrotu jehly:



Obr. 18

1. Opatrně otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky směrem dopředu, až se na **okénku pro informaci o dávce** objeví **údaj „25“** (obrázek 18).
 - Jestliže tuto polohu přejdete, můžete otáčet tlačítkem pro nastavení dávky zpět až k údaji „25“.



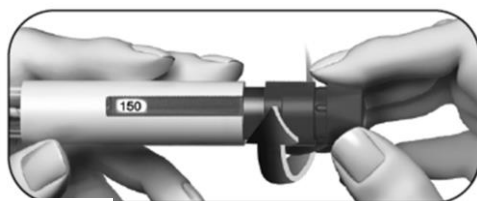
2. Držte pero s jehlou směřující vzhůru.
3. Prstem jemně poklepte na držák nádržky (obrázek 19).
4. Stiskněte tlačítko pro nastavení dávky **tak daleko, jak jen to je možné**. Na špičce jehly se objeví malá kapka tekutiny (obrázek 20).
5. Zkontrolujte, že je **okénko pro informaci o dávce** nastaveno na „0“ (obrázek 21).
6. Přejděte na **krok 4 Navolení dávky**.

Pokud se kapička tekutiny neobjeví, kontaktujte zdravotnického pracovníka.

Krok 4 Navolení dávky

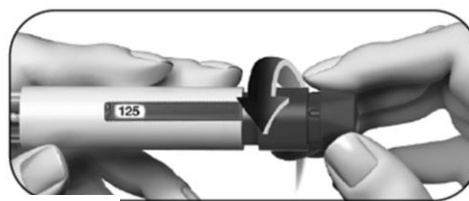
Poznámka: Pero obsahuje 300 IU folitropinu alfa. Maximální jednotlivá dávka pro pero o objemu 300 IU je 300 IU. Nejmenší nastavení pro jednotlivou dávku je 12,5 IU, dávku je možné zvyšovat po 12,5 IU.

- 4.1 Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky, dokud se neobjeví požadovaná dávka v okénku pro informaci o dávce.
 - Příklad: Pokud je zamýšlená dávka „150“ IU, přesvědčte se, že okénko pro informaci o dávce ukazuje hodnotu „150“ (obrázek 22). Podání nesprávného množství léku injekcí může ovlivnit léčbu.



Obr. 22

- Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky **dopředu** pro navolení dávky (obrázek 22).



Obr. 23

- Pokud přejdete za zamýšlenou hodnotu dávky, můžete tlačítkem pro nastavení dávky otočit **dozadu** (obrázek 23).

- 4.2 Zkontrolujte, že **okénko pro informace o dávce** zobrazuje Vaši **úplnou předepsanou dávku** před přechodem na další krok.

Krok 5 Podání dávky injekcí

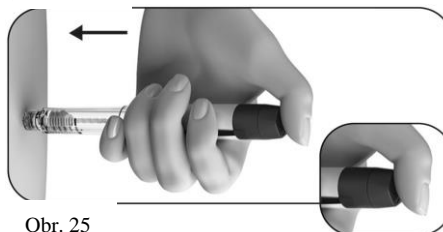
Důležité: Dávku si injekcí podejte tak, jak Vás k tomu zaškolil zdravotnický pracovník.

5.1 Pomalu zatlačte celou jehlu do kůže (obrázek 24).



Obr. 24

5.2 Umístěte palec na střed tlačítka pro nastavení dávky. **Pomalou stiskněte dávkovací tlačítko, jak nejvíce to půjde,** a přidržte jej pro dokončení celé injekce (obrázek 25).

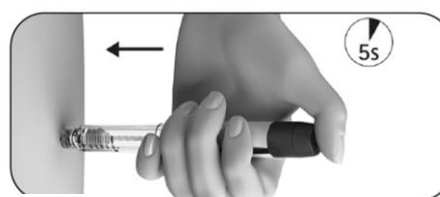


Obr. 25

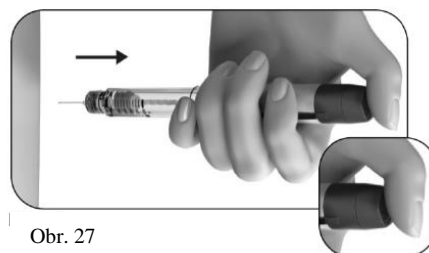
Poznámka: Čím větší je dávka, tím delší je doba injekce.

5.3 Držte dávkovací tlačítko minimálně 5 sekund, než jehlu z kůže vyjmete (obrázek 26).

- Číslo dávky uvedené v okénku pro informaci o dávce se vrátí na „0“.
- Po minimálně 5 sekundách vytáhněte jehlu z kůže a **mějte stále tlačítko pro nastavení dávky stlačené** (obrázek 27).
- Tlačítko pro nastavení dávky uvolněte, jakmile je jehla vyjmutá z kůže.



Obr. 26



Obr. 27

Dávkovací tlačítko **neuvolňujte**, dokud nevytáhnete jehlu z kůže.

Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci

6.1 Položte vnější víčko jehly na rovný povrch.

6.2 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f pevně jednou rukou a nasuňte jehlu do vnějšího víčka jehly (obrázek 28).



Obr. 28

6.3 Pokračujte zatlačením jehly ve víčku proti pevnému povrchu, dokud neuslyšíte „cvaknutí“ (obrázek 29).



Obr. 29

6.4 Uchopte vnější víčko jehly a odšroubujte jehlu tak, že ji otočíte v opačném směru (obrázek 30).



Obr. 30

6.5 Použitou jehlu bezpečně zlikvidujte v nádobě na ostré předměty (obrázek 31). S jehlou zacházejte opatrně, abyste se o ni neporanil(a).



Obr. 31

Použité jehly **nepoužívejte opakovaně** ani je s nikým **nesdílejte**.

Krok 7 Po podání injekce

7.1 Zkontrolujte, že jste si podal(a) celou injekci:

- Ověřte, že je okénko pro informaci o dávce nastaveno na „0“ (obrázek 32).

Pokud okénko pro informaci o dávce ukazuje „0“, podal(a) jste si celou dávku.

Jestliže okénko pro informaci o dávce zobrazuje číslo **vyšší než „0“**, je předplněné pero s přípravkem GONAL-f prázdné. Nepodal(a) jste si celou předepsanou dávku a musíte provést krok 7.2 popsany níže.



Obr. 32

7.2 Dokončení částečné injekce (pouze je-li to potřeba):

- **Okénko pro informaci o dávce** bude uvádět chybějící množství, které si musíte aplikovat pomocí nového pera. Níže uvedený příklad ukazuje, že chybějící množství je „50“ IU (obrázek 33).

Potřebujete-li dokončit dávku pomocí druhého pera, opakujte kroky 1 až 8.



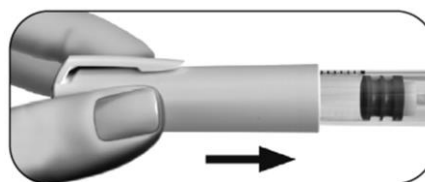
Obr. 33

Krok 8 Uchovávání předplněného pera s přípravkem GONAL-f

8.1 Na pero znovu nasad'te víčko pera, abyste zabránil(a) infekci (obrázek 34).

8.2 Uchovávejte pero s nasazeným víčkem na bezpečném místě a podle pokynů v příbalové informaci.

8.3 Když je pero prázdné, zeptejte se zdravotnického pracovníka, jak jej zlikvidovat.




Obr. 34

Neuchovávejte pero s jehlou stále nasazenou, neboť to může způsobit infekci.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte znovu**, pokud spadlo nebo je prasklé nebo poškozené, protože to může způsobit zranění.

Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Léčebný deník pro předplněné pero GONAL-f

1 Číslo Léčebného Dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera 300 IU/0,48 ml	5 Předepsaná dávká	6 7 8 Okénko pro informaci o dáвке	
					Množství nastavené pro injekci	Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci
						
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Tento návod k použití byl naposledy revidován: {MM/RRRR}.

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod k použití

1. Co je přípravek GONAL-F a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U **dospělých žen** se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U **dospělých mužů** se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsanych stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječnicků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání). Po přípravě musí být přípravek GONAL-f podán okamžitě.
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak používat předplněné pero GONAL-f k podávání injekcí.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Návod k použití“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU).

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbříšku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).

- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku zásobní vložky nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být tento přípravek jednorázově uchováván mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtejте víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Na předplněné pero GONAL-f si poznamenejte datum prvního použití předplněného pera. K tomu účelu je k „Návodu k použití“ přiložena nálepka.

- Po otevření má být pero skladováno maximálně 28 dnů při teplotě od 2 °C do 25 °C.
- Po uplynutí 28 dnů případný zbytek přípravku v předplněném peru už nepoužívejte. Případný nespotebovaný roztok je třeba na konci léčby zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Předplněné pero s vícedávkovým zásobníkem obsahuje folitropinu alfa 450 IU (33 mikrogramů) v 0,72 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, metakresol a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH a voda pro injekci.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě čiré bezbarvé tekutiny pro injekční podání pomocí předplněného pera.
- Dodává se v balení s 1 předplněným perem a 12 jehlami na jedno použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití

GONAL-f PŘEDPLNĚNÉ PERO 450 IU/0,72 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Obsah

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f
Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f
Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Krok 1 Příprava potřebných pomůcek
Krok 2 Příprava na injekci
Krok 3 Nasazení jehly
Krok 4 Navolení dávky
Krok 5 Podání dávky injekcí
Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci
Krok 7 Po podání injekce
Krok 8 Uchovávání předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f

- Před použitím předplněného pera s přípravkem GONAL-f si přečtěte návod k použití a příbalovou informaci.
- Za všech okolností se řiďte pokyny uvedenými v tomto návodu k použití a znalostmi získanými během nácviu, který s Vámi provedl zdravotnický pracovník. Tyto pokyny se totiž mohou lišit od postupu, který jste prováděl(a) v minulosti. Uvedené informace Vám pomohou předejít nesprávnému způsobu léčby, infekci způsobené píchnutím se o jehlu nebo poranění rozbitým sklem.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f je určeno pouze pro podání podkožní (subkutánní) injekce.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f použijte pouze tehdy, pokud Vám zdravotnický pracovník předvedl, jak je správně používat.
- Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik předplněných per s přípravkem GONAL-f budete k dokončení léčby potřebovat.
- Injekci si aplikujte každý den ve stejnou dobu.
- Čísla zobrazující se v **okénku pro informaci o dávce** představují počet mezinárodních jednotek neboli IU (International Units) a zobrazují dávku folitropinu alfa. Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik mezinárodních jednotek folitropinu alfa si máte každý den injekcí podat.
- Čísla uvedená v **okénku pro informaci o dávce** Vám pomohou:
 - a. Navolit svou předepsanou dávku (obrázek 1).
 - b. Ověřit, že jste si aplikovala celou injekci (obrázek 2).
 - c. Určit zbývající dávku, která má být aplikována pomocí druhého pera (obrázek 3).
- Po podání každé injekce okamžitě vyjměte jehlu z pera.



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

Jehly **nepoužívejte opakovaně**.

Pero ani jehly **nesdílejte** s jinou osobou.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte**, pokud spadlo na zem nebo je prasklé nebo poškozené, protože to by mohlo způsobit zranění.

Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Léčebný deník je uveden na poslední stránce. Používejte léčebný deník pro záznam podaného množství přípravku.

Podání nesprávného množství přípravku v injekci může ovlivnit léčbu.

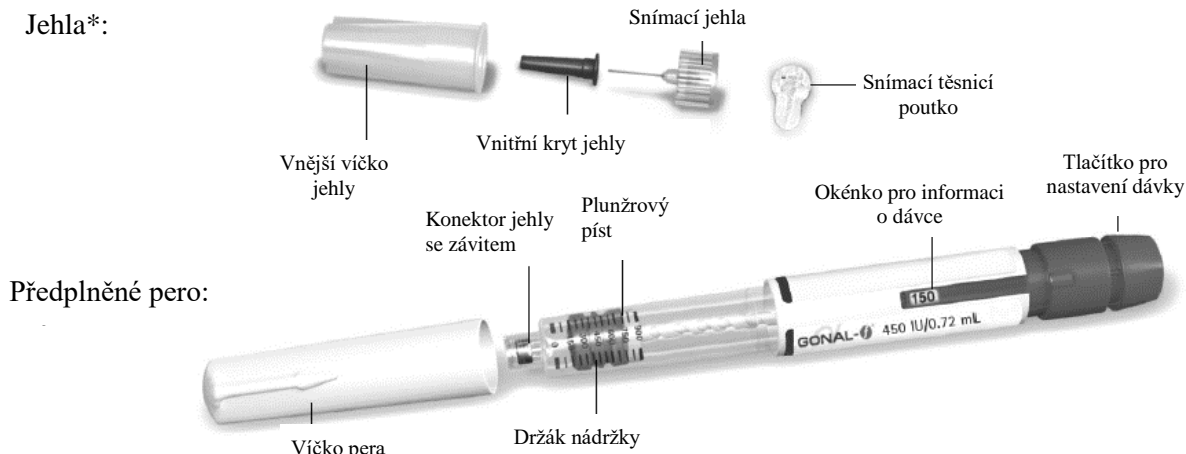
- Zaznamenejte číslo léčebného dne (sloupec 1), datum (sloupec 2), čas své injekce (sloupec 3) a objem svého pera (sloupec 4).
- Zaznamenejte svou předepsanou dávku (sloupec 5).
- Zkontrolujte, že jste navolil(a) správnou dávku před podáním injekce (sloupec 6).
- Po injekci si přečtete číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**.
- Potvrďte, že jste si aplikoval(a) celou injekci (sloupec 7) nebo zaznamenejte číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**, pokud je jiné než „0“ (sloupec 8).
- Je-li třeba, aplikujte injekci pomocí druhého pera s nastavením zbývající dávky uvedené v části „Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci“ (sloupec 8).
- Zaznamenejte tuto zbývající dávku v části „**Množství nastavené pro injekci**“ (sloupec 6) na dalším řádku.

Používání Vašeho léčebného deníku pro záznam denní(ch) injekce(i) Vám umožní každý den ověřit, že jste aplikoval(a) celou předepsanou dávku.

Příklad léčebného deníku:

1 Číslo léčebného dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera <small>450 IU/0.72 ml</small>	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce		
					Množství nastavené pro injekci	Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci	
#1	10/06	07:00	450 IU	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#2	11/06	07:00	450 IU	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#3	12/06/	07:00	450 IU	175	175	<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input checked="" type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množství 75 ..pomocí nového pera
#3	12/06	07:00	450 IU	<i>není použitelné</i>	75	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f



*Pouze pro ilustraci.

**Čísla v okénku pro informaci o dávce a na držáku nádržky představují počet mezinárodních jednotek (IU) přípravku.

Krok 1 Příprava potřebných pomůcek

1.1 Před použitím nechte předplněné pero po dobu alespoň 30 minut při pokojové teplotě, aby i přípravek dosáhl pokojové teploty.

K zahřátí pera **nepoužívejte** mikrovlnnou troubu ani jiné ohřívací zařízení.

1.2 Připravte si čistou a rovnou plochu, jako je stůl nebo kuchyňská linka, v dobře osvětlené místnosti.

1.3 Potřebovat budete také (není součástí balení):

- Tamponky namočené v alkoholu a nádobu na ostré předměty (obrázek 4).

1.4 Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře je osušte (obrázek 5).

1.5 Rukou vyjměte předplněné pero s přípravkem GONAL-f z balení.

Nepoužívejte k tomu žádné nástroje, neboť jejich použití může pero poškodit.

1.6 Zkontrolujte, zda na předplněném peru je uveden název GONAL-f.

1.7 Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera (obrázek 6).

Nepoužívejte předplněné pero s přípravkem GONAL-f, pokud datum použitelnosti již uplynulo nebo na peru není uveden název GONAL-f.



Obr. 4



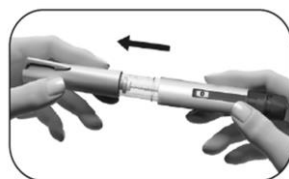
Obr. 5



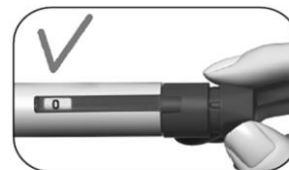
Obr. 6

Krok 2 Příprava na injekci

- 2.1 Sejměte víčko pera (obrázek 7).
- 2.2 Zkontrolujte, zda je přípravek čirý, bezbarvý a neobsahuje částice.



Obr. 7

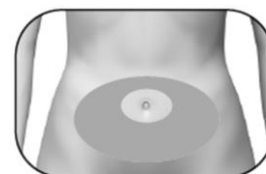


Obr. 8

- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud přípravek změnil barvu nebo je zakalený, protože by to mohlo způsobit infekci.
- 2.3 Zkontrolujte, zda je okénko pro informaci o dávce nastaveno na hodnotu „0“ (obrázek 8).

Zvolte místo podání injekce:

- 2.4 Zdravotnický pracovník Vám měl ukázat místa v oblasti břicha vhodná k podání injekce (obrázek 9). Abyste omezil(a) možnost podráždění kůže, každý den zvolte k podání injekce jiné místo.
- 2.5 Očistěte kůži v místě podání injekce tak, že ji otřete tamponkem napuštěným alkoholem.



Obr. 9

Očištěné kůže se **nedotýkejte** ani ji **nezakrývejte**.

Krok 3 Nasazení jehly

Důležité: Dbejte na to, abyste pro každou injekci použil(a) novou jehlu. Opakované použití jehel může způsobit infekci.

- 3.1 Vezměte si novou jehlu. Používejte pouze dodávané jehly „na jedno použití“.
- 3.2 Zkontrolujte, zda není vnější víčko jehly poškozené.
- 3.3 Vnější víčko jehly pevně uchopte.
- 3.4 Zkontrolujte, zda není snímací těsnění na vnějším víčku jehly poškozené nebo uvolněné a zda datum použitelnosti neuplynulo (obrázek 10).
- 3.5 Sejměte snímací těsnění (obrázek 11).



Obr. 10



Obr. 11

Pokud je vnější víčko jehly nebo snímací těsnění poškozené nebo uvolněné, jehlu **nepoužívejte**. Použití jehel s prošlým datem použitelnosti nebo jehel s poškozeným snímacím těsněním nebo vnějším víčkem jehly může způsobit infekci. Vyhod'te jehlu do nádoby na ostré předměty a vezměte si novou.

3.6 Vnější víčko jehly zašroubujte na hrot předplněného pera s přípravkem GONAL-f se závitem, dokud neucítíte mírný odpor (obrázek 12).

Nenasazujte jehlu příliš pevně; mohlo by být obtížné jehlu po injekci sejmut.

3.7 Sejměte vnější víčko jehly tak, že jej jemně vytáhnete (obrázek 13).

3.8 Položte jej stranou pro pozdější použití (obrázek 14).

Vnější víčko jehly **nevyhazujte**; po sejmutí jehly z předplněného pera bude totiž bránit vzniku poranění a infekce.

3.9 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f s jehlou tak, aby jehla směřovala vzhůru. (obrázek 15).

3.10 Opatrně sejměte a vyhod'te zelený vnitřní kryt (obrázek 16).

Zelený vnitřní kryt na jehlu znovu **nenasazujte**; může to totiž způsobit poranění jehlou a vznik infekce.

3.11 Pozorně sledujte hrot jehly, dokud se neobjeví malá kapička (kapičky) tekutiny.



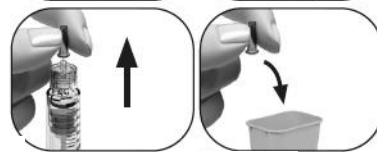
Obr. 12



Obr. 13



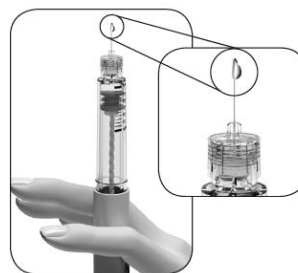
Obr. 14



Obr. 15

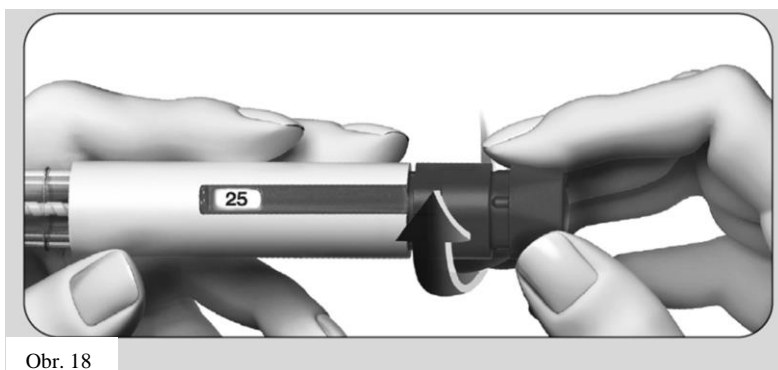
Obr. 16

Pokud	Pak
Používáte nové pero	<p>Přesvědčte se, zda je na hrotu jehly kapička tekutiny (obrázek 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud vidíte kapičku tekutiny, přejděte ke kroku 4, Navolení dávky. • Pokud nevidíte malou kapku tekutiny na hrotu jehly nebo v jeho blízkosti, musíte provést kroky uvedené na další stránce, abyste ze systému odstranil(a) vzduch.
Používáte pero opakovaně	<p>NENÍ nutné kapičku tekutiny kontrolovat. Přejděte přímo ke kroku 4 Navolení dávky.</p>



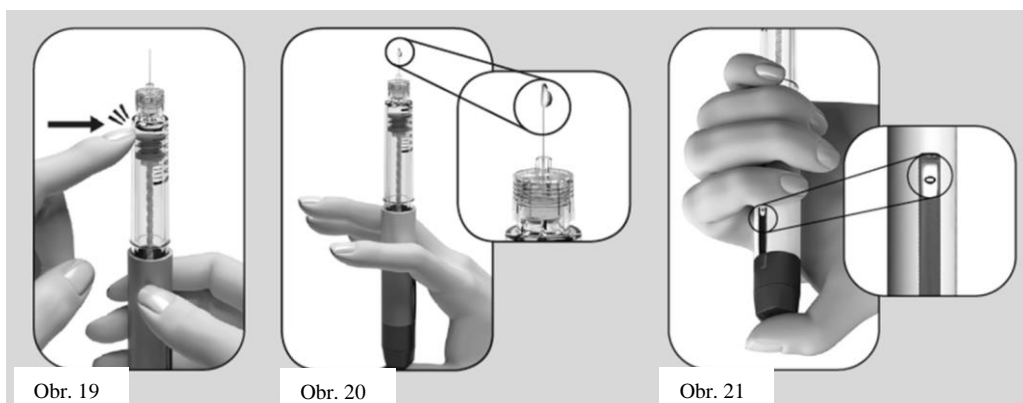
Obr. 17

Pokud při prvním použití nového pera nevidíte malou kapičku (kapičky) tekutiny na nebo v blízkosti hrotu jehly:



Obr. 18

1. Opatrně otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky směrem dopředu, až se na **okénku pro informaci o dávce** objeví **údaj „25“** (obrázek 18).
 - Jestliže tuto polohu přejdete, můžete otáčet tlačítkem pro nastavení dávky zpět až k údaji „25“.



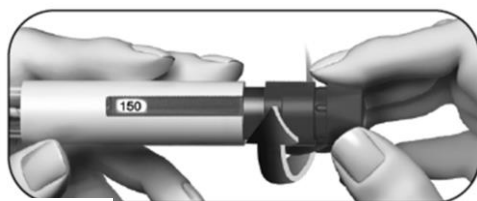
2. Držte pero s jehlou směřující vzhůru.
3. Prstem jemně poklepte na držák nádržky (obrázek 19).
4. Stiskněte tlačítko pro nastavení dávky **tak daleko, jak jen to je možné**. Na špičce jehly se objeví malá kapka tekutiny (obrázek 20).
5. Zkontrolujte, že je **okénko pro informaci o dávce** nastaveno na „0“ (obrázek 21).
6. Přejděte na **krok 4 Navolení dávky**.

Pokud se kapička tekutiny neobjeví, kontaktujte zdravotnického pracovníka.

Krok 4 Navolení dávky

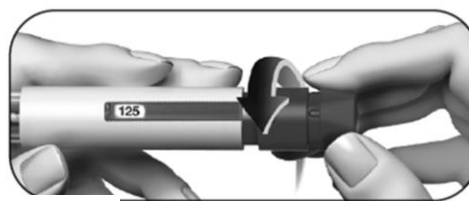
Poznámka: Pero obsahuje 450 IU folitropinu alfa. Maximální jednotlivá dávka pro pero o objemu 450 IU je 450 IU. Nejmenší nastavení pro jednotlivou dávku je 12,5 IU, dávku je možné zvyšovat po 12,5 IU.

- 4.1 Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky, dokud se neobjeví požadovaná dávka v okénku pro informaci o dávce.
 - Příklad: Pokud je zamýšlená dávka „150“ IU, přesvědčte se, že okénko pro informaci o dávce ukazuje hodnotu „150“ (obrázek 22). Podání nesprávného množství léku injekcí může ovlivnit léčbu.



Obr. 22

- Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky **dopředu** pro navolení dávky (obrázek 22).



Obr. 23

- Pokud přejdete za zamýšlenou hodnotu dávky, můžete tlačítkem pro nastavení dávky otočit **dozadu** (obrázek 23).

- 4.2 Zkontrolujte, že **okénko pro informace o dávce** zobrazuje Vaši **úplnou předepsanou dávku** před přechodem na další krok.

Krok 5 Podání dávky injekcí

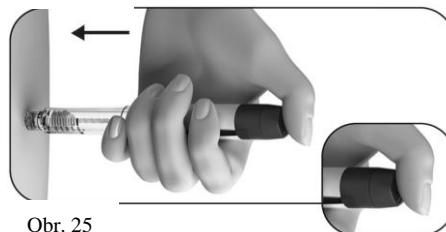
Důležité: Dávku si injekcí podejte tak, jak Vás k tomu zaškolil zdravotnický pracovník.

5.1 Pomalu zatlačte celou jehlu do kůže (obrázek 24).



Obr. 24

5.2 Umístěte palec na střed tlačítka pro nastavení dávky. **Pomalou stiskněte dávkovací tlačítko, jak nejvíce to půjde,** a přidržte jej pro dokončení celé injekce (obrázek 25).

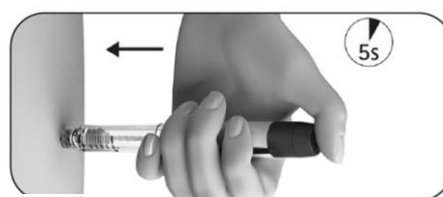


Obr. 25

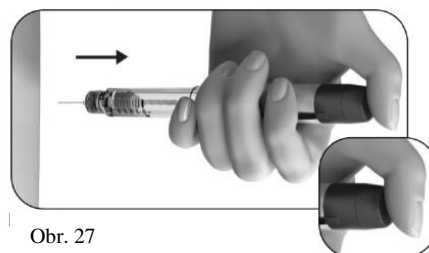
Poznámka: Čím větší je dávka, tím delší je doba injekce.

5.3 Držte dávkovací tlačítko minimálně 5 sekund, než jehlu z kůže vyjmete (obrázek 26).

- Číslo dávky uvedené v okénku pro informaci o dávce se vrátí na „0“.
- Po minimálně 5 sekundách vytáhněte jehlu z kůže a **mějte stále tlačítko pro nastavení dávky stlačené** (obrázek 27).
- Tlačítko pro nastavení dávky uvolněte, jakmile je jehla vyjmutá z kůže.



Obr. 26



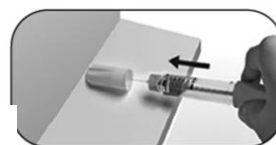
Obr. 27

Dávkovací tlačítko **neuvolňujte**, dokud nevytáhnete jehlu z kůže.

Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci

6.1 Položte vnější víčko jehly na rovný povrch.

6.2 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f pevně jednou rukou a nasuňte jehlu do vnějšího víčka jehly (obrázek 28).



Obr. 28

6.3 Pokračujte zatlačením jehly ve víčku proti pevnému povrchu, dokud neuslyšíte „cvaknutí“ (obrázek 29).



Obr. 29

6.4 Uchopte vnější víčko jehly a odšroubujte jehlu tak, že ji otočíte v opačném směru (obrázek 30).



Obr. 30

6.5 Použitou jehlu bezpečně zlikvidujte v nádobě na ostré předměty (obrázek 31). S jehlou zacházejte opatrně, abyste se o ni neporanil(a).

Obr. 31

Použité jehly **nepoužívejte opakovaně** ani je s nikým **nesdílejte**.

Krok 7 Po podání injekce

7.1 Zkontrolujte, že jste si podal(a) celou injekci:

- Ověřte, že je okénko pro informaci o dávce nastaveno na „0“ (obrázek 32).

Pokud okénko pro informaci o dávce ukazuje „0“, podal(a) jste si celou dávku.

Jestliže okénko pro informaci o dávce zobrazuje číslo **vyšší než „0“**, je předplněné pero s přípravkem GONAL-f prázdné. Nepodal(a) jste si celou předepsanou dávku a musíte provést krok 7.2 popsany níže.



Obr. 32

7.2 Dokončení částečné injekce (pouze je-li to potřeba):

- **Okénko pro informaci o dávce** bude uvádět chybějící množství, které si musíte aplikovat pomocí nového pera. Níže uvedený příklad ukazuje, že chybějící množství je „50“ IU (obrázek 33).

Potřebujete-li dokončit dávku pomocí druhého pera, opakujte kroky 1 až 8.



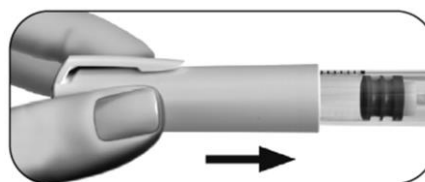
Obr. 33

Krok 8 Uchování předplněného pera s přípravkem GONAL-f

8.1 Na pero znovu nasadíte víčko pera, abyste zabránil(a) infekci (obrázek 34).

8.2 Uchovávejte pero s nasazeným víčkem na bezpečném místě a podle pokynů v příbalové informaci.

8.3 Když je pero prázdné, zeptejte se zdravotnického pracovníka, jak jej zlikvidovat.



Obr. 34

Neuchovávejte pero s jehlou stále nasazenou, neboť to může způsobit infekci.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte znovu**, pokud spadlo nebo je prasklé nebo poškozené, protože to může způsobit zranění.

Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Léčebný deník pro předplněné pero GONAL-f

1 Číslo Léčebného Dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera <small>450 IU/0,72 ml</small>	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce	
					6 Množství nastavené pro injekci	7 8 Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera-
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Tento návod k použití byl naposledy revidován: {MM/RRRR}.

Příbalová informace: informace pro uživatele

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GONAL-f a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat
3. Jak se přípravek GONAL-f používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod k použití

1. Co je přípravek GONAL-F a k čemu se používá

Co je přípravek GONAL-f?

GONAL-f obsahuje lék s názvem folitropin alfa. Folitropin alfa je jedním z typů tzv. hormonů stimulujících folikuly (FSH), které patří do skupiny hormonů nazývaných gonadotropiny. Gonadotropiny se podílejí na rozmnožování a plodnosti.

K čemu se přípravek GONAL-f používá

U **dospělých žen** se GONAL-f používá:

- k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, které nemohou ovulovat a které neodpovídají na léčbu lékem zvaným klomifen-citrát,
- společně s dalším lékem, tzv. lutropinem alfa (luteinizační hormon, LH) k podpoře uvolnění vajíčka z vaječníku (tzv. ovulace) u žen, jejichž tělo vytváří pouze velmi malé množství gonadotropinů (FSH a LH),
- k vyvolání tvorby vícečetných folikulů (tedy více vajíček) u žen podstupujících asistovanou reprodukci (proceduru, která Vám může pomoci otěhotnět), jako např. *in vitro* fertilizaci, intra-fallopický přenos gamet nebo intra-fallopický přenos zygot.

U **dospělých mužů** se GONAL-f používá:

- společně s dalším lékem, lidským choriovým gonadotropinem (hCG), k vyvolání tvorby spermatu u mužů, kteří trpí neplodností z důvodu nízké hladiny některých hormonů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek GONAL-f používat

Před zahájením léčby by měla být vyšetřena neplodnost Vaše a Vašeho partnera lékařem se zkušenostmi s léčbou neplodnosti.

Neužívejte přípravek GONAL-f

- jestliže jste alergický(á) na hormon stimulující folikuly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nádor mozku v částech nazývaných hypotalamus a hypofýza,
- jste-li **žena**:
 - máte-li zvětšené vaječníky nebo váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječniku) neznámého původu,
 - trpíte-li nevysvětleným krvácením z vagíny,
 - máte-li rakovinu vaječníků, dělohy nebo prsu,
 - trpíte-li onemocněním, které obvykle brání normálnímu otěhotnění, např. tzv. ovariálním selháním (předčasnou menopauzou) nebo deformací reprodukčních orgánů,
- jste-li **muž**:
 - trpíte-li poškozením varlat, které nelze vyléčit.

Pokud se Vás některý z výše popsaných stavů týká, GONAL-f neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku GONAL-f se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Porfyrie

Pokud trpíte porfyrií (neschopnost rozkládat porfyriny, onemocnění, které se může přenášet z rodičů na děti) nebo se porfyrie vyskytuje ve Vaší rodině, máte o tom informovat lékaře, než s léčbou začnete.

Lékaře informujte ihned, jestliže:

- Vaše pokožka začne slábnout a začnou se na ní snadno tvořit puchýře, zvláště v místech, která jsou často vystavena slunečnímu světlu, a/nebo
- Vás bude bolet žaludek nebo končetiny.

V těchto případech Vám může lékař doporučit ukončení léčby.

Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)

U žen tento lék zvyšuje riziko rozvoje OHSS. To je stav, kdy se folikuly rozvinou příliš a stanou se z nich velké cysty. Budete-li trpět bolestí podbřišku, rychle přibývat na váze, bude-li Vám špatně nebo budete zvracet, případně budete-li mít dýchací potíže, řekněte o tom ihned svému lékaři, který Vás pak možná požádá, abyste lék přestala používat (viz bod 4).

Pokud však nemáte ovulaci a pokud se dodržují doporučené dávky a režim podávání, je syndrom OHSS málo pravděpodobný. Léčba přípravkem GONAL-f zřídka způsobuje závažný syndrom OHSS, pokud není podán lék používaný k vyvolání finálního dozrání folikulů (obsahující lidský choriový gonadotropin, hCG). Pokud se u Vás syndrom OHSS projeví, je možné, že Vám lékař v průběhu daného cyklu léčby nebude podávat hormon hCG a požádá Vás, abyste se po dobu aspoň čtyř dnů zdržela pohlavního styku nebo používala některou z bariérových metod antikoncepce.

Vícečetné těhotenství

Při užívání přípravku GONAL-f máte vyšší riziko, že otěhotníte s více než jedním plodem zároveň (tzv. vícečetné těhotenství, obvykle se jedná o dvojčata), než kdyby bylo dítě počato přirozeně. S vícečetným těhotenstvím mohou být spojeny zdravotní komplikace pro Vás nebo pro Vaše děti. Riziko vícečetného těhotenství můžete snížit užíváním správné dávky přípravku GONAL-f ve správnou dobu. Míra rizika vícečetného těhotenství při podstupování asistované reprodukce závisí na věku, kvalitě a počtu umístěných oplodněných vajíček nebo embryí.

Potrat

Při podstupování asistované reprodukce nebo stimulace vaječnicků, aby produkovaly vajíčka, je pravděpodobnost ztráty těhotenství (potratu) vyšší než u průměrných žen.

Problémy se srážlivostí krve (tromboembolické příhody)

Jestliže jste někdy v minulosti nebo nedávno trpěla krevními sraženinami v nohou nebo plicích nebo jste prodělala srdeční infarkt či mozkovou cévní příhodu, případně těmito onemocněními trpěl někdo z Vaší rodiny, může být riziko, že se u Vás takové problémy během léčby přípravkem GONAL-f projeví nebo zhorší, vyšší.

Muži se zvýšenou hladinou FSH v krvi

U mužů může být zvýšená hladina FSH v krvi známkou poškození varlat. V takových případech obvykle není GONAL-f účinný.

Rozhodne-li se u Vás lékař léčbu přípravkem GONAL-f vyzkoušet, může Vás v rámci sledování léčby požádat o poskytnutí semene na testy 4 až 6 měsíců po zahájení léčby.

Děti a dospívající

GONAL-f není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek GONAL-f

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Užíváte-li GONAL-f s dalšími léky, které podporují ovulaci (např. hCG nebo klomifen-citrát), může to zvyšovat odpověď folikulů na léčbu.
- Užíváte-li GONAL-f ve stejnou dobu jako tzv. agonistu nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), což jsou léky, které snižují hladinu pohlavních hormonů a zabraňují ovulaci, je možné, že budete k vytváření folikulů muset používat vyšší dávku přípravku GONAL-f.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, přípravek GONAL-f neužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by tento léčivý přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek GONAL-f obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek GONAL-f používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- GONAL-f je určen k podávání pomocí injekce těsně pod kůži (tzv. podkožní podávání). Po přípravě musí být přípravek GONAL-f podán okamžitě.
- První injekci přípravku GONAL-f máte dostat pod dohledem lékaře.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak používat předplněné pero GONAL-f k podávání injekcí.
- Pokud si budete přípravek GONAL-f aplikovat sama(sám), přečtěte si pozorně pokyny na konci této příbalové informace v části „Návod k použití“ a řiďte se jimi.

Kolik přípravku používat

O tom, kolik léčivých přípravků a jak často budete používat, rozhodne Váš lékař. Níže popisované dávky jsou uváděny v mezinárodních jednotkách (IU).

Ženy

Jestliže neovulujete a máte nepravidelnou menstruaci, případně nemenstrujete vůbec

- Přípravek GONAL-f je obvykle podáván denně.
- Máte-li nepravidelnou menstruaci, začněte přípravek GONAL-f používat během prvních 7 dnů menstruačního cyklu. Pokud nemenstrujete vůbec, můžete ho začít používat kterýkoli den, kdy se Vám to bude hodit.
- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena.
- Denní dávka přípravku GONAL-f nemá překročit 225 IU.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená, má se zhodnotit pokračování v tomto léčebném cyklu s přípravkem GONAL-f a postupovat podle zavedených lékařských postupů.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Jestliže Vám byla zjištěna velmi nízká hladina hormonů FSH a LH

- Obvyklá počáteční dávka přípravku GONAL-f je 75 až 150 IU podávaná společně se 75 IU lutropinu alfa.
- Oba tyto léky budete používat denně po dobu až pěti týdnů.
- Dávka přípravku GONAL-f Vám může být zvyšována vždy jednou za 7 nebo 14 dnů o 37,5 až 75 IU, dokud se u Vás neprojeví žádoucí odpověď.
- Jakmile se u Vás projeví žádoucí odpověď, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody s použitím DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Nejlepší doba na pohlavní styk je v den injekce hCG a den poté. Jako alternativa může být provedena také nitroděložní oplodnění nebo jiný lékařský výkon asistované reprodukce podle posouzení lékaře.

Pokud u Vás lékař žádoucí odpověď nezaznamená do 5 týdnů, měl by být cyklus léčby přípravkem GONAL-f ukončen. V dalším léčebném cyklu Vám pak lékař bude podávat vyšší počáteční dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Bude-li odpověď Vašeho organismu naopak příliš silná, bude léčba ukončena a injekci hCG nedostanete (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). V dalším cyklu Vám bude lékař podávat nižší dávku přípravku GONAL-f než předtím.

Je-li třeba, aby Vaše tělo vytvořilo několik vajíček k odběru před zákrokem asistované reprodukce

- Počáteční dávka přípravku GONAL-f je obvykle stanovena individuálně a může být postupně upravena na dávku nepřekračující 450 IU denně.
- V léčbě se pokračuje, dokud se vajíčka nevyvinou do požadovaného stadia. Ke zjištění, kdy požadované stadium nastane, použije Váš lékař krevní testy a případně vyšetření ultrazvukem.
- Až budou vajíčka připravená, dostanete jednu injekci 250 mikrogramů tzv. rekombinantního hCG (r-hCG, tedy hCG získaného v laboratoři pomocí speciální metody rekombinace DNA) nebo 5 000 až 10 000 IU hCG, a to v době 24 až 48 hodin po poslední injekci přípravku GONAL-f. Vajíčka pak budou připravena k odebrání.

Muži

- Obvyklá dávka přípravku GONAL-f je 150 IU podávaná společně s hCG.
- Tyto dva léčivé přípravky budete používat třikrát týdně po dobu minimálně 4 měsíců.
- Pokud u Vás lékař nezaznamená odpověď na léčbu do 4 měsíců, bude Vám moci navrhnout, abyste tyto dva přípravky používal po dobu dalších aspoň 18 měsíců.

Jestliže jste použil(a) více přípravku GONAL-f, než jste měl(a)

Účinek předávkování přípravkem GONAL-f není znám, lze však očekávat syndrom ovariální hyperstimulace (*Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), který je popsán v bodě 4. K syndromu OHSS však může dojít jen po současném podání hCG (viz bod 2, „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek GONAL-f

Jestliže si přípravek GONAL-f zapomenete vzít, nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jakmile to zjistíte, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky u žen

- Bolest v podbříšku v kombinaci s nevolností nebo zvracením může být příznakem tzv. syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). To může znamenat, že vaječníky reagovaly na léčbu příliš a vytvořily se velké vaječnickové cysty (viz též bod 2 „Syndrom ovariální hyperstimulace (OHSS)“). Takový nežádoucí účinek je častý (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob).

- Syndrom OHSS může být závažný s jasně zvětšenými vaječníky, sníženou tvorbou moči, příbytkem hmotnosti, dýchacími potížemi a případně hromaděním tekutiny v břiše nebo v hrudníku. Takový nežádoucí účinek je méně častý (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob).
- Vzácně mohou být se syndromem OHSS spojeny komplikace v podobě přetočení vaječníku nebo vzniku krevní sraženiny (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).
- Ve velmi vzácných případech se mohou objevit komplikace spojené se vznikem krevních sraženin (tzv. tromboembolické příhody) někdy nezávisle na syndromu OHSS (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob). Ty pak mohou způsobovat například bolest na hrudi, dušnost, mozkovou cévní příhodu nebo srdeční infarkt (viz též bod 2 „Problémy se srážlivostí krve“).

Závažné nežádoucí účinky u žen a mužů

- Alergické reakce, například vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje s dýchacími potížemi, mohou být někdy závažné. Takový nežádoucí účinek je velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob).

Zpozorujete-li jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře, který Vás možná požádá, abyste přestal(a) přípravek GONAL-f používat.

Další nežádoucí účinky u žen

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Váčky s tekutinou na vaječnicích (cysty na vaječníku)
- Bolest hlavy
- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše a nadýmání

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Další nežádoucí účinky u mužů

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- Místní reakce v místě vpichu, např. bolest, zarudnutí, vznik krevní podlitiny, otok nebo podráždění

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Otékání žil nad varlaty nebo za nimi (varikokéla)
- Zvětšení prsních žláz, akné nebo přibývání na váze

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob):

- Mohou se projevit alergické reakce, např. vyrážka, zarudnutí pokožky, kopřivka, otok obličeje v kombinaci s dýchacími potížemi. Někdy mohou být tyto reakce závažné.
- Může se Vám zhoršit astma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GONAL-f uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku zásobní vložky nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před otevřením a během doby použitelnosti může být tento přípravek jednorázově uchovávan mimo chladničku při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 3 měsíců. Pokud není během těchto 3 měsíců spotřebován, musí být zlikvidován.

Na peru ponechtej víčko, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte GONAL-f, pokud si všimnete viditelných známek snížení jakosti, obsahuje-li roztok nějaké částičky nebo není-li čirý.

Na předplněné pero GONAL-f si poznamenejte datum prvního použití předplněného pera. K tomu účelu je k „Návodu k použití“ přiložena nálepka.

- Po otevření má být pero skladováno maximálně 28 dnů při teplotě od 2 °C do 25 °C.
- Po uplynutí 28 dnů případný zbytek přípravku v předplněném peru už nepoužívejte. Případný nespotebovaný roztok je třeba na konci léčby zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GONAL-f obsahuje

- Léčivou látkou je folitropin alfa.
- Předplněné pero s vícedávkovým zásobníkem obsahuje folitropinu alfa 900 IU (66 mikrogramů) v 1,44 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou poloxamer 188, sacharóza, methionin, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného, metakresol a koncentrovaná kyselina fosforečná a hydroxid sodný na úpravu pH a voda pro injekci.

Jak přípravek GONAL-f vypadá a co obsahuje toto balení

- GONAL-f se dodává ve formě čiré bezbarvé tekutiny pro injekční podání pomocí předplněného pera.
- Dodává se v balení s 1 předplněným perem a 20 jehlami na jedno použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití

GONAL-f PŘEDPLNĚNÉ PERO 900 IU/1,44 ml injekční roztok v předplněném peru folitropin alfa

Obsah

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f
Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f
Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Krok 1 Příprava potřebných pomůcek
Krok 2 Příprava na injekci
Krok 3 Nasazení jehly
Krok 4 Navolení dávky
Krok 5 Podání dávky injekcí
Krok 6 Sejmutí jehly po každé injekci
Krok 7 Po podání injekce
Krok 8 Uchovávání předplněného pera s přípravkem GONAL-f
Léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Důležité informace o předplněném peru s přípravkem GONAL-f

- Před použitím předplněného pera s přípravkem GONAL-f si přečtěte návod k použití a příbalovou informaci.
- Za všech okolností se řiďte pokyny uvedenými v tomto návodu k použití a znalostmi získanými během nácvičku, který s Vámi provedl zdravotnický pracovník. Tyto pokyny se totiž mohou lišit od postupu, který jste prováděl(a) v minulosti. Uvedené informace Vám pomohou předejít nesprávnému způsobu léčby, infekci způsobené píchnutím se o jehlu nebo poranění rozbitým sklem.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f je určeno pouze pro podání podkožní (subkutánní) injekce.
- Předplněné pero s přípravkem GONAL-f použijte pouze tehdy, pokud Vám zdravotnický pracovník předvedl, jak je správně používat.
- Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik předplněných per s přípravkem GONAL-f budete k dokončení léčby potřebovat.
- Injekci si aplikujte každý den ve stejnou dobu.
- Čísla zobrazující se v **okénku pro informaci o dávce** představují počet mezinárodních jednotek neboli IU (International Units) a zobrazují dávku folitropinu alfa. Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik mezinárodních jednotek folitropinu alfa si máte každý den injekcí podat.
- Čísla uvedená v **okénku pro informaci o dávce** Vám pomohou:
 - a. Navolit svou předepsanou dávku (obrázek 1).



Obr. 1

- b. Ověřit, že jste si aplikovala celou injekci (obrázek 2).



Obr. 2

- c. Určit zbývající dávku, která má být aplikována pomocí druhého pera (obrázek 3).



Obr. 3

- Po podání každé injekce okamžitě vyjměte jehlu z pera.

Jehly **nepoužívejte opakovaně**.

Pero ani jehly **nesdílejte** s jinou osobou.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte**, pokud spadlo na zem nebo je prasklé nebo poškozené, protože to by mohlo způsobit zranění.

Jak používat léčebný deník pro předplněné pero s přípravkem GONAL-f

Léčebný deník je uveden na poslední stránce. Používejte léčebný deník pro záznam podaného množství přípravku.

Podání nesprávného množství přípravku v injekci může ovlivnit léčbu.

- Zaznamenejte číslo léčebného dne (sloupec 1), datum (sloupec 2), čas své injekce (sloupec 3) a objem svého pera (sloupec 4).
- Zaznamenejte svou předepsanou dávku (sloupec 5).
- Zkontrolujte, že jste navolil(a) správnou dávku před podáním injekce (sloupec 6).
- Po injekci si přečtěte číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**.
- Potvrďte, že jste si aplikoval(a) celou injekci (sloupec 7) nebo zaznamenejte číslo uvedené v **okénku pro informaci o dávce**, pokud je jiné než „0“ (sloupec 8).
- Je-li třeba, aplikujte injekci pomocí druhého pera s nastavením zbývající dávky uvedené v části „Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci“ (sloupec 8).
- Zaznamenejte tuto zbývající dávku v části „**Množství nastavené pro injekci**“ (sloupec 6) na dalším řádku.

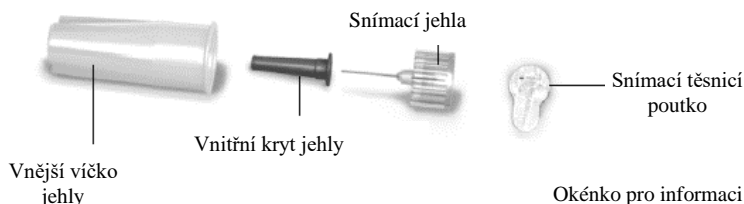
Používání Vašeho léčebného deníku pro záznam denní(ch) injekce(i) Vám umožní každý den ověřit, že jste aplikoval(a) celou předepsanou dávku.

Příklad léčebného deníku:

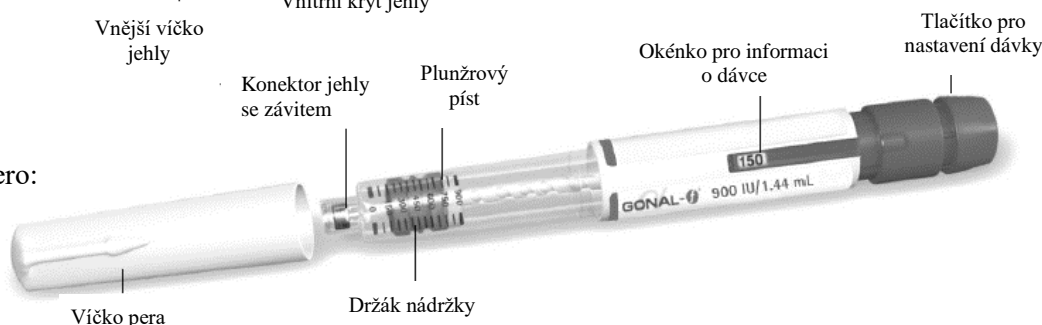
1 Číslo léčebného dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera <small>900 IU/1,44 ml</small>	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce		
					Množství nastavené pro injekci	Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci	
#1	10/06	07:00	900 IU	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#2	11/06	07:00	900 IU	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
#3	12/06/	07:00	900 IU	350	359	<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input checked="" type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množství 150pomocí nového pera
#3	12/06	07:00	900 IU	<i>není použitelné</i>	150	<input checked="" type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Součásti předplněného pera s přípravkem GONAL-f

Jehla*:



Předplněné pero:



*Pouze pro ilustraci.

**Čísla v okénku pro informaci o dávce a na držáku nádržky představují počet mezinárodních jednotek (IU) přípravku.

Krok 1 Příprava potřebných pomůcek

1.1 Před použitím nechejte předplněné pero po dobu alespoň 30 minut při pokojové teplotě, aby i přípravek dosáhl pokojové teploty.

K zahřátí pera **nepoužívejte** mikrovlnnou troubu ani jiné ohřívací zařízení.

1.2 Připravte si čistou a rovnou plochu, jako je stůl nebo kuchyňská linka, v dobře osvětlené místnosti.

1.3 Potřebovat budete také (není součástí balení):

- Tamponky namočené v alkoholu a nádobu na ostré předměty (obrázek 4).

1.4 Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře je osušte (obrázek 5).

1.5 Rukou vyjměte předplněné pero s přípravkem GONAL-f z balení.

Nepoužívejte k tomu žádné nástroje, neboť jejich použití může pero poškodit.

1.6 Zkontrolujte, zda na předplněném peru je uveden název GONAL-f.

1.7 Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera (obrázek 6).

Nepoužívejte předplněné pero s přípravkem GONAL-f, pokud datum použitelnosti již uplynulo nebo na peru není uveden název GONAL-f.



Obr. 4



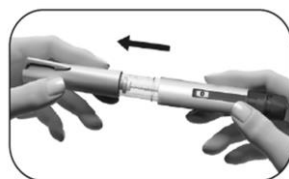
Obr. 5



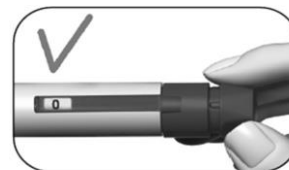
Obr. 6

Krok 2 Příprava na injekci

- 2.1 Sejměte víčko pera (obrázek 7).
- 2.2 Zkontrolujte, zda je přípravek čirý, bezbarvý a neobsahuje částice.



Obr. 7

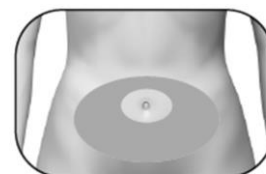


Obr. 8

- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud přípravek změnil barvu nebo je zakalený, protože by to mohlo způsobit infekci.
- 2.3 Zkontrolujte, zda je okénko pro informaci o dávce nastaveno na hodnotu „0“ (obrázek 8).

Zvolte místo podání injekce:

- 2.4 Zdravotnický pracovník Vám měl ukázat místa v oblasti břicha vhodná k podání injekce (obrázek 9). Abyste omezil(a) možnost podráždění kůže, každý den zvolte k podání injekce jiné místo.
- 2.5 Očistěte kůži v místě podání injekce tak, že ji otřete tamponkem napuštěným alkoholem.



Obr. 9

Očištěné kůže se **nedotýkejte** ani ji **nezakrývejte**.

Krok 3 Nasazení jehly

Důležité: Dbejte na to, abyste pro každou injekci použil(a) novou jehlu. Opakované použití jehel může způsobit infekci.

- 3.1 Vezměte si novou jehlu. Používejte pouze dodávané jehly „na jedno použití“.
- 3.2 Zkontrolujte, zda není vnější víčko jehly poškozené.
- 3.3 Vnější víčko jehly pevně uchopte.
- 3.4 Zkontrolujte, zda není snímací těsnění na vnějším víčku jehly poškozené nebo uvolněné a zda datum použitelnosti neuplynulo (obrázek 10).
- 3.5 Sejměte snímací těsnění (obrázek 11).

Pokud je vnější víčko jehly nebo snímací těsnění poškozené nebo uvolněné, jehlu **nepoužívejte**. Použití jehel s prošlým datem použitelnosti nebo jehel s poškozeným snímacím těsněním nebo vnějším víčkem jehly může způsobit infekci. Vyhoďte jehlu do nádoby na ostré předměty a vezměte si novou.

- 3.6 Vnější víčko jehly zašroubujte na hrot předplněného pera s přípravkem GONAL-f se závitem, dokud neucítíte mírný odpor (obrázek 12).

Nenasazujte jehlu příliš pevně; mohlo by být obtížné jehlu po injekci sejmut.

- 3.7 Sejměte vnější víčko jehly tak, že jej jemně vytáhnete (obrázek 13).
- 3.8 Položte jej stranou pro pozdější použití (obrázek 14). Vnější víčko jehly **nevyhazujte**; po sejmutí jehly z předplněného pera bude totiž bránit vzniku poranění a infekce.
- 3.9 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f s jehlou tak, aby jehla směřovala vzhůru (obrázek 15).
- 3.10 Opatrně sejměte a vyhoďte zelený vnitřní kryt (obrázek 16).

Zelený vnitřní kryt na jehlu znovu **nenasazujte**; může to totiž způsobit poranění jehly a vznik infekce.

- 3.11 Pozorně sledujte hrot jehly, dokud se neobjeví malá kapička (kapičky) tekutiny.



Obr. 10



Obr. 11



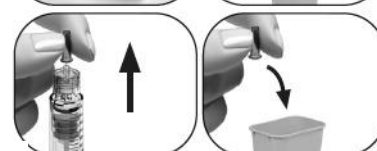
Obr. 12



Obr. 13



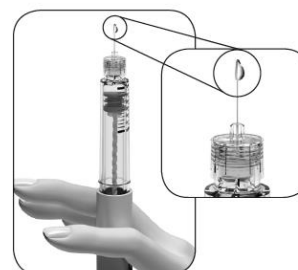
Obr. 14



Obr. 15

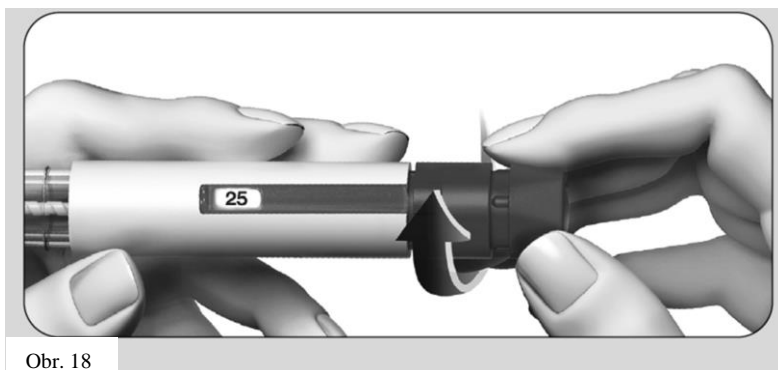
Obr. 16

Pokud	Pak
Používáte nové pero	Přesvědčte se, zda je na hrotu jehly kapička tekutiny (obrázek 17). <ul style="list-style-type: none"> • Pokud vidíte kapičku tekutiny, přejděte ke kroku 4, Navolení dávky. • Pokud nevidíte malou kapku tekutiny na hrotu jehly nebo v jeho blízkosti, musíte provést kroky uvedené na další stránce, abyste ze systému odstranil(a) vzduch.
Používáte pero opakovaně	NENÍ nutné kapičku tekutiny kontrolovat. Přejděte přímo ke kroku 4 Navolení dávky .



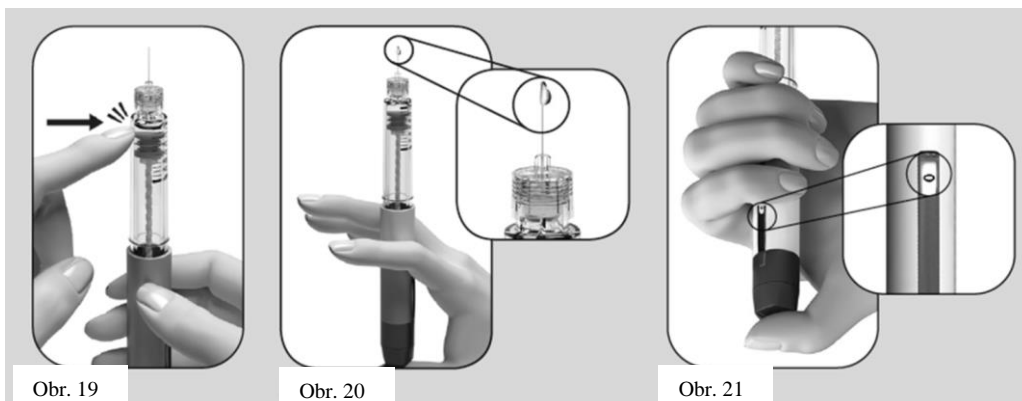
Obr. 17

Pokud při prvním použití nového pera nevidíte malou kapičku (kapičky) tekutiny na nebo v blízkosti hrotu jehly:



Obr. 18

1. Opatrně otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky směrem dopředu, až se na **okénku pro informaci o dávce** objeví údaj „25“ (obrázek 18).
 - Jestliže tuto polohu přejdete, můžete otáčet tlačítkem pro nastavení dávky zpět až k údaji „25“.



Obr. 19

Obr. 20

Obr. 21

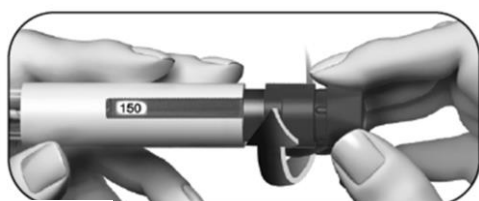
2. Držte pero s jehlou směřující vzhůru.
3. Prstem jemně poklepejte na držák nádržky (obrázek 19).
4. Stiskněte tlačítko pro nastavení dávky **tak daleko, jak jen to je možné**. Na špičce jehly se objeví malá kapka tekutiny (obrázek 20).
5. Zkontrolujte, že je **okénko pro informaci o dávce** nastaveno na „0“ (obrázek 21).
6. Přejděte na **krok 4 Navolení dávky**.

Pokud se kapička tekutiny neobjeví, kontaktujte zdravotnického pracovníka.

Krok 4 Navolení dávky

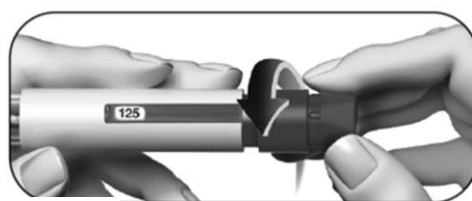
Poznámka: Pero obsahuje 900 IU folitropinu alfa. Maximální jednotlivá dávka pro pero o objemu 900 IU je 450 IU. Nejmenší nastavení pro jednotlivou dávku je 12,5 IU, dávku je možné zvyšovat po 12,5 IU.

- 4.1 Otáčejte tlačítkem pro nastavení dávky, dokud se neobjeví požadovaná dávka v okénku pro informaci o dávce.
 - Příklad: Pokud je zamýšlená dávka „150“ IU, přesvědčte se, že okénko pro informaci o dávce ukazuje hodnotu „150“ (obrázek 22). Podání nesprávného množství léku injekcí může ovlivnit léčbu.



Obr. 22

- Otácejte tlačítkem pro nastavení dávky **dopředu** pro navolení dávky (obrázek 22).



Obr. 23

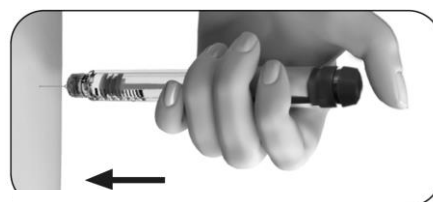
- Pokud přejdete za zamýšlenou hodnotu dávky, můžete tlačítkem pro nastavení dávky otočit **dozadu** (obrázek 23).

4.2. Zkontrolujte, že **okénko pro informace o dávce** zobrazuje Vaši **úplnou přeepsanou dávku** před přechodem na další krok.

Krok 5 Podání dávky injekcí

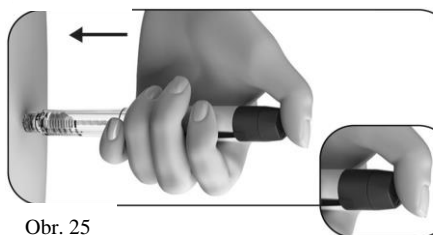
Důležité: Dávku si injekcí podejte tak, jak Vás k tomu zaškolil zdravotnický pracovník.

5.1 Pomalu zatlačte celou jehlu do kůže (obrázek 24).



Obr. 24

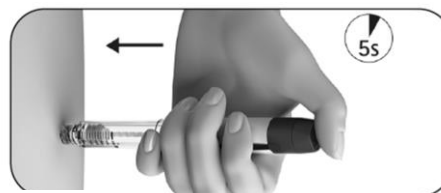
5.2 Umístěte palec na střed tlačítka pro nastavení dávky. **Pomalu stiskněte dávkovací tlačítko, jak nejvíce to půjde,** a přidržte jej pro dokončení celé injekce (obrázek 25).



Obr. 25

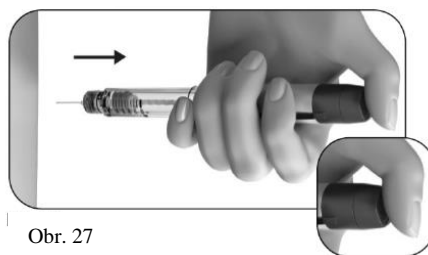
Poznámka: Čím větší je dávka, tím delší je doba injekce.

5.3 Držte dávkovací tlačítko minimálně 5 sekund, než jehlu z kůže vyjmete (obrázek 26).



Obr. 26

- Číslo dávky uvedené v **okénku pro informaci o dávce** se vrátí na „0“.
- Po minimálně 5 sekundách vytáhněte jehlu z kůže a **mějte stále tlačítko pro nastavení dávky stlačené** (obrázek 27).
- Tlačítko pro nastavení dávky uvolněte, jakmile je jehla vyjmutá z kůže.



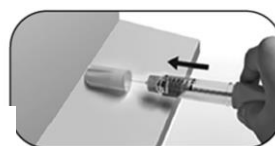
Obr. 27

Dávkovací tlačítko **neuvolňujte**, dokud nevytáhněte jehlu z kůže.

Krok 6 Sejmутí jehly po každé injekci

6.1 Položte vnější víčko jehly na rovný povrch.

6.2 Držte předplněné pero s přípravkem GONAL-f pevně jednou rukou a nasuňte jehlu do vnějšího víčka jehly (obrázek 28).



Obr. 28

6.3 Pokračujte zatlačením jehly ve víčku proti pevnému povrchu, dokud neuslyšíte „cvaknutí“ (obrázek 29).

6.4 Uchopte vnější víčko jehly a odšroubujte jehlu tak, že ji otočíte v opačném směru (obrázek 30).

6.5 Použitou jehlu bezpečně zlikvidujte v nádobě na ostré předměty (obrázek 31). S jehlou zacházejte opatrně, abyste se o ni neporanil(a).



Obr. 29



Obr. 30



Obr. 31

Použité jehly **nepoužívejte opakovaně** ani je s nikým **nesdílejte**.

Krok 7 Po podání injekce

7.1 Zkontrolujte, že jste si podal(a) celou injekci:

- Ověřte, že je okénko pro informaci o dávce nastaveno na „0“ (obrázek 32).

Pokud okénko pro informaci o dávce ukazuje „0“, podal(a) jste si celou dávku.

Jestliže okénko pro informaci o dávce zobrazuje číslo **vyšší než „0“**, je předplněné pero s přípravkem GONAL-f prázdné. Nepodal(a) jste si celou předepsanou dávku a musíte provést krok 7.2 popsaný níže.



Obr. 32

7.2 Dokončení částečné injekce (pouze je-li to potřeba):

- **Okénko pro informaci o dávce** bude uvádět chybějící množství, které si musíte aplikovat pomocí nového pera. Níže uvedený příklad ukazuje, že chybějící množství je „50“ IU (obrázek 33).



Obr. 33

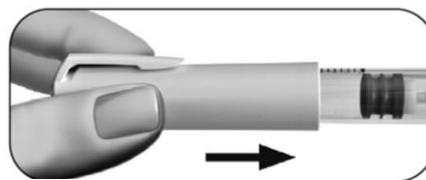
Potřebujete-li dokončit dávku pomocí druhého pera, opakujte kroky 1 až 8.

Krok 8 Uchovávání předplněného pera s přípravkem GONAL-f

8.1 Na pero znovu nasadte víčko pera, abyste zabránil(a) infekci (obrázek 34).

8.2 Uchovávejte pero s nasazeným víčkem na bezpečném místě a podle pokynů v příbalové informaci.

8.3 Když je pero prázdné, zeptejte se zdravotnického pracovníka, jak jej zlikvidovat.



Obr. 34

Neuchovávejte pero s jehlou stále nasazenou, neboť to může způsobit infekci.

Předplněné pero s přípravkem GONAL-f **nepoužívejte znovu**, pokud spadlo nebo je prasklé nebo poškozené, protože to může způsobit zranění.

Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Léčebný deník pro předplněné pero GONAL-f

1 Číslo Léčebného Dne	2 Datum	3 Čas	4 Objem pera <small>900 IU/1,44 ml</small>	5 Předepsaná dávka	6 7 8 Okénko pro informaci o dávce	
					Množství nastavené pro injekci	Množství, které má být nastaveno pro druhou injekci
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera-
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> pokud je „0“, injekce je úplná	<input type="checkbox"/> pokud není „0“, potřeba druhé injekce Aplikujte toto množstvípomocí nového pera

Tento návod k použití byl naposledy revidován: {MM/RRRR}.