Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

④ Napomáha umelému oplodneniu	**✔ GONAL-f 450 IU/0,75 ml (33 mikrogramov/0,75 ml), injekčný roztok v naplnenom pere sol inj 1x0,75 ml/450 IU (1 napl.skl.pero+7 ihiel)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 4.B - prípravky na ovariálnu stimuláciu

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-02 13:13:13**
Interné číslo záznamu:	**1732**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**injekčný roztok**
Registračné číslo produktu:	**EU/1/95/001/034**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**40550**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03G - Gonadotropíny a iné stimulanciá ovulácie**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03GA - Gonadotropíny**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**10/1995**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GONAL-f 450 IU/0,75 ml (33 mikrogramov/0,75 ml), injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 600 IU folitropínu alfa*, (zodpovedá 44 mikrogramom).

Každé naplnené viacdávkové pero dodáva 450 IU (čo zodpovedá 33 mikrogramom) v 0,75 ml.

* Rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón (r-hFSH) produkovaný v bunkách ovárií čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary,* CHO) rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenom pere. Číry bezfarebný roztok.

pH roztoku je 6,7-7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

U dospelých žien

· Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií) u žien, ktoré nereagovali na liečbu klomiféniumcitrátom.

· Stimulácia dozrievania viacerých folikulov u žien podstupujúcich superovuláciu pri metódach asistovanej reprodukcie (ART), ako sú *in vitro* fertilizácia (IVF), intratubárny

transfer gamét a intratubárny transfer zygot.

· GONAL-f v spojení s preparátom luteinizačného hormónu (LH) sa odporúča na stimuláciu vývoja folikulov u žien so závažnou deficienciou LH a FSH. V klinických štúdiách boli tieto pacientky definované endogénnou hladinou LH v sére < 1,2 IU/l.

U dospelých mužov

· GONAL-f je indikovaný na stimuláciu spermatogenézy u mužov s vrodeným alebo získaným hypogonadotropným hypogonadizmom spolu s liečbou ľudským choriogonadotropínom (hCG).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba GONALOM-f sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch fertility.

Pacientom je nutné poskytnúť správny počet pier pre ich liečebný cyklus a naučiť ich používať správne techniky injekčného podávania.

Dávkovanie

Odporúčania na dávku GONALU-f sú také ako na použitie urinárneho FSH. Klinické hodnotenia s GONALOM-f ukázali, že jeho denné dávky, schémy podávania a postupy monitorovania liečby by sa nemali odlišovať od v súčasnosti používaných urinárnych liekov s obsahom FSH. Odporúča sa dodržiavať nižšie uvedené odporúčané počiatočné dávky.

V porovnávacích klinických štúdiách bolo dokázané, že pacientky potrebujú v priemere nižšiu kumulatívnu dávku a kratšie trvanie liečby GONALOM-f v porovnaní s urinárnym FSH. Za vhodnejšie sa preto považuje podať nižšiu celkovú dávku GONALU-f, ako je obvykle používaná dávka urinárneho FSH, nielen s cieľom optimalizácie vývoja folikulov, ale aj s cieľom minimalizácie rizika neželanej ovariálnej hyperstimulácie. Pozri časť 5.1.

Bola dokázaná bioekvivalencia medzi ekvivalentnými dávkami jednodávkových a viacdávkových foriem GONALU-f.

Ženy s anovuláciou (vrátane syndrómu polycystických ovárií)

GONAL-f možno podávať ako sériu denných injekcií. U žien s menštruáciou sa má liečba začať počas prvých 7 dní menštruačného cyklu.

Zvyčajne používaná schéma sa začína 75-150 IU FSH denne a je vhodné ju zvyšovať o 37,5 alebo o 75 IU v 7- alebo lepšie v 14-denných intervaloch, ak je to potrebné, na dosiahnutie adekvátnej, no nie nadmernej odpovede. Liečba sa má prispôsobiť individuálnej odpovedi pacientky, čo sa stanoví ultrazvukovým meraním veľkosti folikulu a/alebo sekrécie estrogénov. Maximálna denná dávka zvyčajne neprevyšuje 225 IU FSH. Ak sa po 4 týždňoch liečby nedosiahne adekvátna odpoveď u pacientky, cyklus sa má prerušiť a pacientka má podstúpiť ďalšie vyšetrenia, po ktorých sa môže u nej obnoviť liečba s vyššou počiatočnou dávkou než v prerušenom cykle.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď 24-48 hodín po poslednej injekcii GONALU-f sa má podať jediná injekcia 250 mikrogramov rekombinantného ľudského choriogonadotropínu alfa (r-hCG) alebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG. Pacientke sa odporúča, aby mala pohlavný styk v deň podania a deň po podaní hCG. Prípadne možno vykonať vnútromaternicovú inseminácu (IUI).

Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď, liečba sa má ukončiť a hCG nepodať (pozri časť 4.4). Liečba sa má obnoviť v nasledujúcom cykle s použitím nižších dávok než v predchádzajúcom cykle.

Ženy podstupujúce ovariálnu stimuláciu s vývojom viacerých folikulov pred in vitro fertilizáciou alebo inými metódami asistovanej reprodukcie.

Bežne používaná schéma superovulácie spočíva v podaní 150-225 IU GONALU-f denne, začína sa 2. alebo 3. deň cyklu. Liečba pokračuje dovtedy, kým sa nedosiahne adekvátny vývoj folikulov (ako sa stanoví sledovaním koncentrácií estrogénu v sére a/alebo ultrazvukovým vyšetrením) s dávkou, ktorá sa upravuje podľa odpovede pacientky, no zvyčajne nepresahuje 450 IU denne. Adekvátny vývoj folikulov sa spravidla dosiahne v priemere na desiaty deň liečby (v rozmedzí od 5 do 20 dní).

24-48 hodín po poslednej injekcii GONALU-f sa podá jediná injekcia 250 mikrogramov r-hCG alebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG na indukciu záverečného dozrievania folikulov.

Na potlačenie prudkého nárastu endogénneho LH a na kontrolu tonických hladín LH sa zvyčajne používa tzv. „down regulation“ s agonistom alebo antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH).Vo zvyčajne používanom protokole sa GONAL-f začína podávať približne 2 týždne po začatí liečby agonistom, pričom sa následne pokračuje v podávaní oboch preparátov, až kým sa nedosiahne adekvátny vývoj folikulov. Napríklad po dvoch týždňoch liečby agonistom sa začne podávať 150-225 IU GONALU-f prvých 7 dní. Dávka sa potom upraví v závislosti od odpovede ovárií.

Celkové skúsenosti s IVF poukazujú na to, že miera úspešnosti liečby počas prvých 4 pokusov zostáva spravidla stabilná a následne postupne klesá.

Ženy s anovuláciou v dôsledku závažnej deficiencie LH a FSH.

U žien s deficienciou LH a FSH (hypogonadotropný hypogonadizmus) je cieľom liečby GONALOM-f v spojení s lutropínom alfa vývoj jediného zrelého Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní ľudského choriogonadotropínu (hCG) uvoľní vajíčko. GONAL-f sa má podávať v sérii denných injekcií súbežne s lutropínom alfa. Keďže ide o pacientky s amenoreou, ktoré majú nízku endogénnu sekréciu estrogénov, liečbu možno začať kedykoľvek.

Odporučená schéma začína 75 IU lutropínu alfa denne spolu s 75-150 IU FSH. Liečba sa má prispôsobiť individuálnej odpovedi pacientky, čo sa stanoví ultrazvukovým meraním veľkosti folikulu a estrogénovou odpoveďou.

Pokiaľ sa považuje za vhodné zvýšiť dávku FSH, najvhodnejšie je dávku prispôsobovať po 7-14 denných intervaloch a najlepšie zvýšením o 37,5-75 IU. Prijateľné je predĺženie trvania stimulácie akéhokoľvek jedného cyklu až na 5 týždňov.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď, 24-48 hodín po poslednej injekcií GONALU-f a lutropínu alfa sa podá jediná injekcia 250 mikrogramov r-hCG alebo 5 000 IU až 10 000 IU hCG. Pacientke sa odporúča, aby mala pohlavný styk v deň podania a deň po podaní hCG.

Prípadne možno vykonať IUI.

Keďže nedostatok substancií s luteotropnou aktivitou (LH/hCG) po ovulácii môže spôsobiť predčasný zánik corpus luteum, je potrebné zvážiť podporu luteálnej fázy.

Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď, liečba sa má ukončiť a hCG nepodať. Liečba sa má obnoviť v nasledujúcom cykle s nižšou dávkou FSH než v predchádzajúcom cykle.

Muži s hypogonadotropným hypogonadizmom

GONAL-f sa má podávať v dávke 150 IU trikrát týždenne súbežne s hCG minimálne počas 4 mesiacov. Ak sa po tomto období nedostaví odpoveď pacienta, v kombinovanej liečbe možno pokračovať; súčasné klinické skúsenosti ukázali, že na dosiahnutie spermatogenézy môže byť potrebná až 18 mesačná liečba.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Použitie GONALU-f sa netýka starších pacientov. Bezpečnosť a účinnosť GONALU-f u starších pacientov neboli stanovené.

Poškodenie obličiek alebo pečene

Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetické vlastnosti GONALU-f u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene neboli stanovené.

Pediatrická populácia

Použitie GONALU-f sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

GONAL-f je určený na subkutánne použitie. Prvá injekcia GONALU-f sa má podať pod priamym lekárskym dohľadom. GONAL-f si majú sami podávať len motivovaní, adekvátne zaškolení pacienti, ktorí majú možnosť poradiť sa s lekárom.

Keďže naplnené pero GONALU-f s viacdávkovou náplňou je určené na viacero injekcií, pacient má dostať jasné pokyny, aby sa vyvaroval nesprávnemu použitiu viacdávkovej formy.

Pokyny na podávanie naplneným perom, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“.

4.3 Kontraindikácie

· Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,

· nádory hypotalamu alebo hypofýzy,

· zväčšenie ovárií alebo ovariálne cysty, ktoré nie sú spôsobené syndrómom polycystických ovárií,

· gynekologické krvácanie z neznámej príčiny,

· karcinóm ovárií, maternice alebo prsníkov.

GONAL-f sa nesmie podávať, ak nemožno dosiahnuť účinnú odpoveď, ako je:

· primárne zlyhanie ovárií

· malformácia pohlavných orgánov inkompatibilná s graviditou

· fibroidné nádory maternice inkompatibilné s graviditou

· primárna insuficiencia semeníkov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

GONAL-f je účinná gonadotropná látka, ktorá môže spôsobiť mierne až závažné nežiaduce reakcie a má ju používať iba lekár, ktorý je dôkladne oboznámený s problémami neplodnosti a ich liečbou.

Liečba gonadotropínom si určitý čas vyžaduje osobitný prístup lekára a ošetrujúceho zdravotníckeho personálu, ako i dostupnosť vhodných monitorovacích zariadení. Bezpečné a efektívne používanie GONALU-f u žien si vyžaduje monitorovanie odpovede ovárií, a to buď ultrazvukom samým, alebo vhodnejšie v kombinácii s pravidelným meraním hladiny estradiolu v sére. Jednotlivé pacientky môžu na podávanie FSH reagovať rôzne, u niektorých pacientok je odpoveď nedostatočná a u iných je nadmerná. Najnižšia účinná dávka vzhľadom na zámer liečby sa má použiť tak pre mužov, ako i pre ženy.

Porfýria

Pacienti s porfýriou alebo s porfýriou v rodinnej anamnéze sa počas liečby GONALOM-f majú dôkladne sledovať. Zhoršenie alebo prvý prejav tohto stavu môže byť dôvodom na prerušenie liečby.

Liečba u žien

Pred začatím liečby sa majú u oboch partnerov príslušne stanoviť príčiny neplodnosti a vyhodnotiť domnelé kontraindikácie gravidity. Pacienti sa osobitne majú vyšetriť na hypotyreoidizmus, adrenokortikálnu deficienciu, hyperprolaktinémiu a v prípade ich potvrdenia sa má začať špecifická liečba.

U pacientok, podrobujúcich sa stimulácii rastu folikulov, či už ako liečby anovulačnej infertility alebo v rámci ART metód, sa môže vyskytnúť zväčšenie ovárií alebo vyvinúť hyperstimulácia.

Dodržiavanie odporúčanej dávky GONALU-f, schém podávania a starostlivé monitorovanie liečby minimalizuje výskyt takýchto prípadov. Pre správnu interpretáciu ukazovateľov vývoja a dozrievania folikulov je potrebné, aby mal lekár skúsenosti s interpretáciou príslušných testov.

Klinické štúdie ukázali, že zvýšená citlivosť ovárií na GONAL-f vzniká po jeho aplikácii s lutropínom alfa. Pokiaľ sa považuje za vhodné zvýšiť dávku FSH, najvhodnejšie je dávku prispôsobovať v 7-14 denných intervaloch a najlepšie zvýšením o 37,5-75 IU.

Nevykonali sa priame porovnania GONALU-f/LH s ľudským menopauzálnym gonadotropínom (hMG). Porovnania s údajmi z minulosti naznačili, že miera ovulácie

dosiahnutá po aplikácii GONAL-f/LH je podobná ako tá, ktorá sa dosiahne s hMG.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Určitý stupeň zväčšenia ovárií je očakávaným účinkom kontrolovanej ovariálnej stimulácie. Častejšie sa vyskytuje u žien so syndrómom polycystických ovárií a zvyčajne ustúpi bez liečby.

Na rozdiel od nekomplikovaného zväčšenia ovárií, OHSS je stav, ktorý sa môže prejavovať zvyšujúcim sa stupňom závažnosti. Tvorí ho značné zväčšenie ovárií, vysoká hladina pohlavných steroidov v sére a zvýšená permeabilita ciev, ktorá môže vyústiť do akumulácie tekutín v peritoneálnych, pleurálnych a zriedkavo aj perikardiálnych dutinách.

Nasledovné symptómy možno pozorovať v závažných prípadoch OHSS: bolesti brucha, distenzia brucha, nadmerné zväčšenie ovárií, prírastok telesnej hmotnosti, dyspnoe, oligúria a gastrointestinálne symptómy, vrátane nauzey, vracania a hnačky. Klinické vyhodnotenie môže odhaliť hypovolémiu, hemokoncentráciu, porušenie rovnováhy elektrolytov, ascites, hemoperitoneum, pleurálnu efúziu, hydrotorax alebo akútnu dychovú tieseň. Závažný OHSS môže veľmi zriedkavo skomplikovať torzia ovárií alebo tromboembolické príhody, ako sú pľúcna embólia, ischemická cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu.

Medzi nezávislé rizikové faktory vzniku OHSS patria: syndróm polycystických ovárií, vysoké absolútne alebo rýchlo stúpajúce hladiny estradiolu v sére (napr. > 900 pg/ml alebo > 3 300 pmol/l pri anovulácii; > 3 000 pg/ml alebo > 11 000 pmol/l pri ART) a veľký počet vyvíjajúcich sa ovariálnych folikulov (napr. > 3 folikuly s priemerom ≥ 14 mm pri anovulácii; ≥ 20 folikulov s priemerom ≥ 12 mm pri ART).

Dodržiavanie odporúčanej dávky GONALU-f a schém podávania môže minimalizovať riziko ovariálnej hyperstimulácie (pozri časti 4.2 a 4.8). Na včasné odhalenie rizikových faktorov sa odporúča monitorovanie stimulačných cyklov ultrazvukovým vyšetrením, ako aj meranie estradiolu.

Existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že hCG hrá kľúčovú úlohu pri spustení OHSS a že vznik gravidity môže mať za následok závažnejší a dlhší priebeh syndrómu. Preto, ak sa vyskytnú príznaky ovariálnej hypestimulácie ako napríklad hladina estradiolu v sére > 5 500 pg/ml alebo > 20 200 pmol/l a/alebo celkový počet folikulov ≥ 40, odporúča sa hCG nepodať a pacientke odporučiť sexuálnu abstinenciu alebo používanie bariérovej antikoncepcie najmenej 4 dni. OHSS môže postupovaťrýchlo (za 24 hodín) alebo až počas niekoľko dní, a môže sa z neho stať závažný medicínsky stav. Najčastejšie sa vyskytuje po prerušení hormonálnej liečby a dosahuje svoje maximum približne od siedmeho do desiateho dňa po liečbe. Preto sa majú pacientky sledovať

najmenej dva týždne po podaní hCG.

Pri ART sa môže znížiť výskyt hyperstimulácie aspiráciou všetkých folikulov pred ovuláciou. Mierny alebo stredne závažný OHSS zvyčajne spontánne ustúpi. Ak sa vyskytne závažná forma OHSS, v prípade, že liečba gonadotropínom pretrváva, odporúča sa liečbu prerušiť, pacientku hospitalizovať a začať vhodnú liečbu.

Mnohopočetná gravidita

U pacientok, ktoré podstupujú indukciu ovulácie, je zvýšený výskyt mnohopočetnej gravidity v porovnaní s prirodzeným počatím. Vo väčšine mnohopočetných gravidít ide o dvojčatá. Mnohopočetná gravidita, osobitne vysokého stupňa, prináša zvýšené riziko nepriaznivých následkov pre matku a perinatálnych následkov.

Na minimalizáciu rizika vzniku mnohopočetnej gravidity sa odporúča starostlivý monitoring odpovede ovárií.

U pacientok podrobujúcich sa metódam ART sa riziko mnohopočetnej gravidity spája hlavne s počtom transferov embryí, ich kvalitou a vekom pacientky.

Pacientka sa má pred začiatkom liečby oboznámiť s potenciálnym rizikom mnohopočetnej gravidity.

Potrat

Incidencia vzniku spontánnych potratov alebo umelých potratov je vyššia u pacientok podrobujúcich sa stimulácii rastu folikulov na indukciu ovulácie alebo ART než po prirodzenom počatí.

Mimomaternicová gravidita

U žien s ochoreniami vajíčkovodov v anamnéze je riziko mimomaternicovej gravidity, či už po spontánnom oplodnení, alebo po liečbe fertility. Bol hlásený vyšší výskyt mimomaternicovej gravidity po ART v porovnaní s ostatnou populáciou.

Nádory reprodukčného systému

Pozoroval sa vznik nádorov na ováriách a v iných reprodukčných orgánoch, tak benígnych, ako i malígnych u žien, ktoré sa podrobili viacnásobným liečebným schémam v terapii infertility. Dosiaľ však nie je dokázané, či liečba gonadotropínmi zvyšuje riziko týchto nádorov u neplodných žien.

Vrodené malformácie

Výskyt vrodených malformácií po ART môže byť v porovnaní s prirodzeným počatím mierne zvýšený. Pravdepodobne to môže byť zapríčinené rozdielmi v charakteristike rodičov (napr. vek matky, charakter spermií) a mnohopočetnými graviditami.

Tromboembolické príhody

U žien s nedávno prekonaným alebo pretrvávajúcim tromboembolickým ochorením alebo u žien so všeobecne známymi rizikovými faktormi pre tromboembolické príhody, ako je osobná alebo rodinná anamnéza, môže liečba gonadotropínmi riziko zhoršenia alebo výskytu týchto príhod ešte zvýšiť.

U týchto žien je potrebné zvážiť úžitok podávania gonadotropínu proti rizikám. Treba však poukázať aj na to, že samotná gravidita, ako aj OHSS, prinášajú tiež zvýšené riziko tromboembolických príhod.

Liečba u mužov

Zvýšené hladiny endogénneho FSH indikujú primárne zlyhanie semenníkov. Títo pacienti nereagujú na liečbu GONALOM-f/hCG. GONAL-f sa nemá podávať, ak nemožno dosiahnuť účinnú odpoveď.

Ako súčasť hodnotenia odpovede sa odporúča vyšetrenie spermií 4 až 6 mesiacov po začiatku liečby. Obsah sodíka GONAL-f obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie GONALU-f s inými liekmi, ktoré sa používajú na stimuláciu ovulácie (napr. hCG, klomiféniumcitrát) môže zosilňovať folikulárnu odpoveď, zatiaľ čo súbežné podávanie GnRH agonistu alebo antagonistu na indukciu desenzibilizácie hypofýzy si môže vyžiadať zvýšenie dávky GONALU-f na navodenie adekvátnej odpovede ovárií. Žiadna iná klinicky významná lieková interakcia sa nezaznamenala počas liečby GONALOM-f.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na používanie GONALU-f v gravidite nie je žiadna indikácia. Údaje z obmedzeného počtu exponovaných gravidít (menej ako 300 ukončených gravidít) nepoukazujú na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu folitropínu alfa.

V štúdiách so zvieratami sa nepozoroval žiaden teratogénny účinok (pozri časť 5.3).

Pre prípady expozície počas gravidity neexistujú dostatočné klinické údaje na vylúčenie teratogénneho účinku GONALU-f.

Laktácia

GONAL-f nie je indikovaný počas laktácie.

Fertilita

GONAL-f je indikovaný na použitie pri neplodnosti (pozri časť 4.1).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri GONALE-f sa predpokladá, že nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú bolesť hlavy, ovariálne cysty a reakcie v mieste vpichu injekcie (napr. bolesť, erytém, hematóm, opuch a/alebo podráždenie v mieste vpichu injekcie).

Mierny alebo stredný ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) sa hlásil často a je potrebné ho považovať za prirodzené riziko stimulačnej procedúry. Závažný OHSS je menej častý (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavo sa môže vyskytnúť tromboembolizmus, zvyčajne spojený so závažným OHSS (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií

Na terminológiu frekvencií výskytu používanú ďalej sa vzťahujú tieto definície: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Liečba u žien

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Mierne až stredne závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a šoku

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: Tromboembolizmus, zvyčajne spojený so závažným OHSS (pozri časť 4.4)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: Exacerbácia alebo zhoršenie astmy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Bolesti brucha, nafúknuté brucho, nepríjemný pocit v bruchu, nevoľnosť, vracanie, hnačka

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi časté: Ovariálne cysty

Časté: Mierny alebo stredne závažný OHSS (vrátane pridružených symptómov) Menej časté: Závažný OHSS (vrátane pridružených symptómov) (pozri časť 4.4) Zriedkavé: Komplikácie závažného OHSS

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Reakcie v mieste vpichu injekcie (napr. bolesť, erytém, hematóm, opuch a/alebo podráždenie v mieste vpichu injekcie)

Liečba u mužov

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Mierne až stredne závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a šoku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: Exacerbácia alebo zhoršenie astmy

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Akné

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: Gynekomastia, varikokéla

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Reakcie v mieste vpichu injekcie (napr. bolesť, erytém, hematóm, opuch a/alebo podráždenie v mieste vpichu injekcie)

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: Prírastok telesnej hmotnosti

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania GONALOM-f nie sú známe, existuje však možnosť výskytu OHSS (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gonadotropíny, ATC kód: G03GA05

Najvýznamnejším účinkom u žien následkom parenterálneho podania FSH je vývoj zrelých Graafových folikulov. U žien s anovuláciou je zámerom liečby GONALOM-f vývoj jediného zrelého Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní hCG uvoľní vajíčko.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u žien

V klinických štúdiách boli pacientky so závažnou deficienciou FSH a LH definované podľa endogénnej hladiny LH v sére < 1,2 IU/l po meraní v centrálnom laboratóriu. Treba vziať do úvahy, že existujú rozdiely medzi meraniami LH vykonanými v rôznych laboratóriách.

V klinických štúdiách porovnávajúcich r-hFSH (folitropín alfa) a urinárny FSH pri ART (viď tabuľka dolu) a pri indukcii ovulácie, bol GONAL-f účinnejší ako urinárny FSH čo sa týka nižšej celkovej dávky a kratšej doby liečby potrebnej na spustenie dozrievania folikulov.

Pri ART viedol GONAL-f pri nižšej celkovej dávke a kratšej dobe liečby v porovnaní s urinárnym FSH k vyššiemu počtu získaných vajíčok.

Tabuľka: Výsledky štúdie GF 8407 (randomizovaná štúdia, paralelné skupiny porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť GONALU-f s urinárnym FSH pri metódach asistovanej reprodukcie)

	GONAL-f (n = 130)	**urinárny FSH (n = 116)**
Počet získaných vajíčok	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Potrebný počet dní FSH stimulácie	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Potrebná celková dávka FSH (počet FSH 75 IU ampuliek)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba zvýšenia dávky (%)	56,2	85,3

Rozdiely medzi 2 skupinami boli štatisticky signifikantné ($p < 0,05$) pre všetky uvedené kritériá.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u mužov

U mužov s nedostatkom FSH GONAL-f podávaný súbežne s hCG minimálne 4 mesiace indukuje spermatogenézu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní sa folitropín alfa distribuuje do priestoru extracelulárnej tekutiny s počiatočným polčasom približne 2 hodiny a z tela sa eliminuje s terminálnym polčasom približne 1 deň. Distribučný objem v rovnovážnom stave a celkový klírens sú 10 l a 0,6 l/hod. Jedna osmina dávky folitropínu alfa sa vylúči močom.

Absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní je približne 70%. Po opakovanom podaní sa folitropín alfa 3-násobne kumuluje a v priebehu 3-4 dní sa dosiahne rovnovážny stav. U žien s potlačenou endogénnou sekréciou gonadotropínov sa folitropín alfa napriek nemerateľným hladinám LH ukázal ako účinný v stimulácii

dozrievania folikulov a tvorby steroidov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem toho, ktoré je už uvedené v iných častiach tohto SmPC.

Porucha fertility sa zaznamenala u potkanov vystavených farmakologickým dávkam folitropínu alfa (≥ 40 IU/kg/deň) počas dlhších období vo forme zníženej plodnosti.

Podávanie vysokých dávok (≥ 5 IU/kg/deň) folitropínu alfa spôsobilo úbytok počtu životaschopných plodov bez toho, že by bol teratogénny alebo spôsobil dystokiu, podobnú pozorovanej po podávaní urinárneho menopauzálneho gonadotropínu (hMG). Keďže však GONAL-f nie je indikovaný v gravidite, tieto údaje majú obmedzený klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Poloxamér 188

Sacharóza

Metionín

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného

Metakrezol

Koncentrovaná kyselina fosforečná

Hydroxid sodný

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení môže byť liek uchovávaný maximálne 28 dní pri alebo do 25ºC. Pacient si na naplnené pero GONAL-f má zapísať deň jeho prvého použitia.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Pred otvorením a počas času použiteľnosti sa môže liek uchovávať mimo chladničky bez opätovného uchovávania v chladničke po dobu 3 mesiacov pri alebo do 25°C. Ak sa liek nepoužije, musí sa po 3 mesiacoch znehodnotiť.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie lieku počas používania, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,75 ml injekčného roztoku v 3 ml náplniach (sklo typ I) s piestovou zátkou (halobutylová guma) a hliníkovou ochrannou zátkou s výstelkou z čiernej gumy.

Balenie s jedným naplneným perom a 12 ihlami na použitie s perom na podávanie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pozri „Návod na použitie“.

Roztok sa nesmie podávať, ak obsahuje častice alebo nie je číry.

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať najneskôr do 28 dní po prvom otvorení. Úprava GONALU-f 450 IU/0,75 ml (33 mikrogramov/0,75 ml) nedovoľuje odstrániť náplň. Použité ihly odstráňte ihneď po podaní injekcie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Serono Europe Ltd.

56 Marsh Wall London E14 9TP Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/001/034

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. októbra 1995.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. októbra 2010.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre liekyhttp://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

GONAL-f 450 IU/0,75 ml (33 mikrogramov/0,75 ml) injekčný roztok v naplnenom pere

Folitropín alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

· Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

· Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

· Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.

· Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je GONAL-f a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete GONAL-f

3. Ako používať GONAL-f

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať GONAL-f

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Návod na použitie.

1. Čo je GONAL-f a na čo sa používa

Čo je GONAL-f

GONAL-f obsahuje liek nazývaný „folitropín alfa“. Folitropín alfa je typ „folikuly stimulujúceho hormónu“ (FSH), ktorý patrí do skupiny hormónov nazývaných „gonadotropíny“. Gonadotropíny sa zúčastňujú na rozmnožovaní a plodnosti.

Na čo sa GONAL-f používa

U dospelých žien sa GONAL-f používa:

· na podporu uvoľnenia vajíčka z vaječníka (ovulácia) u žien, u ktorých nedochádza k ovulácii a ktoré nereagovali na liečbu liekom nazývaným „klomiféniumcitrát“,

· spolu s iným liekom nazývaným „lutropín alfa“ („luteinizačný hormón“ alebo LH) na podporu uvoľnenia vajíčka z vaječníka (ovulácia) u žien, u ktorých nedochádza k ovulácii, pretože ich telo tvorí veľmi malé množstvo gonadotropínov (FSH a LH),

· na podporu vývoja viacerých folikulov (každý obsahujúci vajíčko) u žien, ktoré sa podrobujú metódam asistovanej reprodukcie (metódam, ktoré vám môžu pomôcť otehotnieť), ako sú „in vitro fertilizácia“, „intratubárny transfer gamét“ alebo „intratubárny transfer zygot“.

U dospelých mužov sa GONAL-f používa:

· spolu s iným liekom nazývaným „ľudský choriogonadotropín“ (hCG) na podporu vývoja spermií u mužov, ktorí sú neplodní v dôsledku nízkej hladiny určitých hormónov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete GONAL-f

Pred začiatkom liečby by ste sa vy i váš partner mali dať vyšetriť na plodnosť u lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch plodnosti.

Nepoužívajte GONAL-f

· ak ste alergický na folikuly stimulujúci hormón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),

· ak máte nádor hypotalamu a hypofýzy (oba sú súčasťou mozgu),

· ak ste **žena**:

- so zväčšenými vaječníkmi alebo s vakmi vyplnenými tekutinou na vaječníkoch (ovariálne cysty na vaječníkoch) neznámeho pôvodu,

- s nevysvetliteľným vaginálnym krvácaním,

- s rakovinou vaječníkov, maternice alebo prsníkov,

- so stavom, ktorý zvyčajne neumožňuje normálne tehotenstvo, ako je zlyhanie vaječníkov (predčasná menopauza) alebo porucha tvaru pohlavných orgánov,

· ak ste **muž**:

- s poškodením semenníkov, ktoré je nevyliečiteľné.

Nepoužívajte GONAL-f, ak sa na vás vzťahujú ktorékoľvek z vyššie uvedených prípadov. Ak si nie ste niečím istý, predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Porfýria

Ak trpíte vy alebo člen vašej rodiny porfýriou (neschopnosť rozložiť porfyríny, ktorá sa môže prenášať z rodičov na deti), informujte o tom pred začatím liečby svojho lekára.

Okamžite informujte svojho lekára, ak:

· sa vaša koža stane krehkejšou a ľahko sa na nej vytvoria pľuzgiere, najmä koža, ktorá bola často vystavená slnku a/alebo

· máte bolesti žalúdka, rúk alebo nôh.

V prípade vyššie uvedených príhod vám môže váš lekár odporučiť ukončenie liečby.
Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Ak ste žena, tento liek zvyšuje riziko vzniku OHSS. To je prípad, keď sa folikuly až nadmerne vyvinú a stanú sa z nich veľké cysty. Ak sa u vás objaví bolesť v spodnej časti brucha, rýchlo priberáte na váhe, ak pocítite nevoľnosť alebo ak vraciate, alebo máte ťažkosti s dýchaním, okamžite o tom informujte svojho lekára, ktorý vám môže povedať, aby ste tento liek prestali používať (pozri časť 4). V prípade, že u vás nenastane ovulácia a ak sa dodržiava odporúčaná dávka a schémy podávania, výskyt vzniku OHSS je menej pravdepodobný. Liečba GONALOM-f iba zriedkavo spôsobuje závažný OHSS, pokiaľ sa nepodá liek, ktorý sa používa na záverečné dozretie folikulov (obsahujúci ľudský choriogonadotropín - hCG). Ak sa u vás vyvíja

OHSS, váš lekár vám v tomto liečebnom cykle nemusí podať hCG a môže vám povedať, aby ste najmenej štyri dni nemali pohlavný styk alebo používali bariérové metódy antikoncepcie.

Mnohopočetné tehotenstvo

Pri použití GONALU-f je riziko tehotenstva s viac ako jedným plodom („mnohopočetné tehotenstvo“, väčšinou dvojičky) vyššie ako pri prirodzenom počatí. Mnohopočetné tehotenstvo môže spôsobiť zdravotné komplikácie vám aj vašim deťom. Riziko mnohopočetného tehotenstva môžete znížiť používaním správnej dávky GONALU-f v správnom čase. Pri podstúpení metódy asistovanej reprodukcie súvisí riziko vzniku mnohopočetných tehotenstiev s vaším vekom, kvalitou a počtom oplodnených vajíčok alebo embryí, ktoré vám boli vložené.

Spontánny potrat

Ak podstupujete metódu asistovanej reprodukcie alebo stimuláciu vaječníkov na tvorbu vajíčok, je výskyt spontánneho potratu u vás pravdepodobnejší ako u priemernej ženy.

Poruchy zrážania krvi (tromboembolické príhody)

Ak ste mali v minulosti alebo nedávno krvné zrazeniny v nohách alebo pľúcach, infarkt alebo porážku alebo ak sa takéto prípady vyskytli vo vašej rodine, môže byť u vás vyššie riziko, že liečbou GONALOM-f sa tieto problémy prejavia alebo zhoršia.

Muži s nadmerným množstvom FSH v krvi

Ak ste muž, nadmerné množstvo FSH vo vašej krvi môže byť príznakom poškodenia semenníkov. Ak máte tento problém, GONAL-f zvyčajne neúčinkuje. Ak sa váš lekár rozhodne vyskúšať liečbu GONALOM-f, na sledovanie liečby vás môže 4 až 6 mesiacov po začatí liečby váš lekár požiadať o poskytnutie spermií na ich vyšetrenie.

Deti

GONAL-f nie je indikovaný na použitie u detí.

Iné lieky a GONAL-f

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

· Ak používate GONAL-f s inými liekmi, ktoré podporujú ovuláciu (ako je hCG alebo klomiféniumcitrát), môže to zvýšiť odpoveď vašich folikulov.

· Ak používate GONAL-f súbežne s agonistom alebo antagonistom „hormónu uvoľňujúceho gonadotropín“ (GnRH) (tieto lieky znižujú hladiny vašich pohlavných hormónov a zabraňujú ovulácii), je možné, že na tvorbu folikulov budete potrebovať vyššiu dávku GONALU-f.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, GONAL-f nepoužívajte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že by tento liek ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách GONALU-f

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať GONAL-f

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Používanie tohto lieku

· GONAL-f je určený na podávanie tesne pod kožu (subkutánne). Naplnené pero možno použiť na viacero injekcií.

· Prvá injekcia GONALU-f sa má podať pod dohľadom vášho lekára.

· Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako používať naplnené pero GONAL-f na injekčné podanie lieku.

· Ak si GONAL-f podávate sami, pozorne si prečítajte „Návod na použitie“ a postupujte podľa neho.

Koľko lieku použiť

Váš lekár rozhodne, koľko lieku budete užívať a ako často. Nižšie uvedené dávky sú vyjadrené v medzinárodných jednotkách (IU) a mililitroch (ml).

Ženy

Ak nemáte ovuláciu a máte nepravidelnú menštruáciu, alebo vôbec nemáte menštruáciu

· GONAL-f sa zvyčajne podáva každý deň.

· Ak máte nepravidelnú menštruáciu, GONAL-f začnite používať počas prvých 7 dní vášho menštruačného cyklu. Ak vôbec nemáte menštruáciu, liek môžete začať používať v ktorýkoľvek deň, ktorý vám vyhovuje.

· Zvyčajná počiatočná dávka GONALU-f je 75 až 150 IU (0,12 až 0,24 ml) každý deň.

· Vaša dávka GONALU-f sa môže každých 7 alebo každých 14 dní zvyšovať o 37,5 až 75 IU, kým sa u vás nedostaví požadovaná odpoveď.

· Maximálna denná dávka GONALU-f zvyčajne nie je vyššia než 225 IU (0,36 ml).

· Po dosiahnutí požadovanej odpovede vám bude 24 až 48 hodín po podaní poslednej injekcie GONALU-f podaná jediná injekcia 250 mikrogramov „rekombinantného hCG“ (r-hCG, hCG vyrobený v laboratóriu špeciálnou DNA technológiou) alebo 5 000 až 10 000 IU hCG. Najlepšie je mať pohlavný styk v deň podania hCG a deň po podaní hCG.

Ak váš lekár nespozoruje požadovanú odpoveď po 4 týždňoch, tento liečebný cyklus GONALOM-f sa má ukončiť. V nasledujúcom liečebnom cykle vám váš lekár podá vyššiu počiatočnú dávku GONALU-f ako predtým.

Ak vaše telo zareaguje príliš prudko, liečba sa ukončí a hCG sa vám nepodá (pozri časť 2, OHSS). V nasledujúcom cykle vám váš lekár podá nižšiu dávku GONALU-f ako predtým.

Ak nemáte ovuláciu, nemáte menštruáciu a bola u vás diagnostikovaná veľmi nízka hladina hormónov FSH a LH

· Zvyčajná počiatočná dávka GONALU-f je 75 až 150 IU (0,12 až 0,24 ml) spolu so 75 IU (0,12 ml) lutropínu alfa.

· Tieto dva lieky budete používať každý deň po dobu až piatich týždňov.

· Vaša dávka GONALU-f sa môže každých 7 alebo každých 14 dní zvyšovať o 37,5 až 75 IU, kým sa u vás nedostaví požadovaná odpoveď.

· Po dosiahnutí požadovanej odpovede vám bude 24 až 48 hodín po podaní poslednej injekcie GONALU-f a lutropínu alfa podaná jediná injekcia 250 mikrogramov „rekombinantného hCG“ (r-hCG, hCG vyrobený v laboratóriu špeciálnou DNA technológiou) alebo 5 000 až 10 000 IU hCG. Najlepšie je mať pohlavný styk v deň

podania hCG a deň po podaní hCG. Prípadne možno vykonať vnútromaternicové umelé oplodnenie zavedením spermií do maternice.

Ak váš lekár nespozoruje požadovanú odpoveď po 5 týždňoch, tento liečebný cyklus GONALOM-f sa má ukončiť. V nasledujúcom liečebnom cykle vám váš lekár podá vyššiu počiatočnú dávku GONALU-f ako predtým.

Ak vaše telo zareaguje príliš prudko, liečba GONALOM-f sa ukončí a hCG sa vám nepodá (pozri časť 2, OHSS). V nasledujúcom cykle vám váš lekár podá nižšiu dávku GONALU-f ako predtým.

Ak sa u vás pred podstúpením metódy asistovanej reprodukcie má vyvinúť viacero vajíčok potrebých pre odber

· Zvyčajná počiatočná dávka GONALU-f je 150 až 225 IU (0,24 až 0,36 ml) denne, počnúc 2. alebo 3. dňom liečebného cyklu.

· Dávka GONALU-f sa môže zvyšovať v závislosti od odpovede. Maximálna denná dávka je 450 IU (0,72 ml).

· Liečba pokračuje, až kým sa vajíčka nevyvinú do požadovanej veľkosti. Zvyčajne to trvá okolo 10 dní, ale môže to byť kedykoľvek v rozmedzí 5 až 20 dní. Váš lekár vyšetrením krvi a/alebo ultrazvukom skontroluje, kedy k tomu dôjde.

· Keď budú vaše vajíčka pripravené, 24 až 48 hodín po podaní poslednej injekcie GONALU-f vám bude podaná jediná injekcia 250 mikrogramov „rekombinantného hCG“ (r-hCG, hCG vyrobený v laboratóriu špeciálnou DNA technológiou) alebo 5 000 až 10 000 IU hCG. Toto pripraví vaše vajíčka na odber.

V ostatných prípadoch môže váš lekár použitím agonistu alebo antagonistu gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH) najprv zabrániť ovulácii. Potom sa liečba GONALOM-f začne približne dva týždne po začiatku liečby agonistom. Oba lieky, GONAL-f a GnRH agonista, sa potom podávajú až kým sa folikuly nevyvinú do požadovanej veľkosti. Napríklad po dvoch týždňoch liečby agonistom GnRH sa počas 7 dní podáva 150 až 225 IU GONALU-f. Dávka sa potom upraví podľa odpovede vaječníkov.

Muži

· Zvyčajná dávka GONALU-f je 150 IU (0,24 ml) spolu s hCG.

· Tieto dva lieky budete používať trikrát týždenne počas najmenej 4 mesiacov.

· Ak po 4 mesiacoch na liečbu nezareagujete, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste pokračovali v používaní týchto dvoch liekov až po dobu 18 mesiacov.

Ak použijete viac GONALU-f, ako máte

Účinky použitia nadmerného množstva GONALU-f nie sú známe. Možno však očakávať vznik ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS), ktorý je popísaný v časti 4. OHSS sa však prejaví len ak sa podá aj hCG (pozri časť 2, OHSS).

Ak zabudnete použiť GONAL-f

Ak zabudnete použiť GONAL-f, nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Hneď ako zistíte, že ste zabudli použiť dávku, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky u žien

· Bolesť v spodnej časti brucha spolu s pocitom nevoľnosti s nutkaním na vracanie alebo vracaním môžu byť príznakmi ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS). Toto môže poukazovať na to, že vaječníky nadmerne reagovali na liečbu a že sa na vaječníkoch vyvinuli veľké cysty (pozri tiež časť 2, odsek „Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)“). Tento vedľajší účinok je častý (môže postihnúť najviac 1 z 10 ľudí).

· OHSS sa môže stať závažným so zreteľne zväčšenými vaječníkmi, zníženou tvorbou moču, prírastkom telesnej hmotnosti, ťažkosťami s dýchaním a/alebo prípadným nahromadením tekutín v bruchu alebo v hrudi. Tento vedľajší účinok je menej častý (môže postihnúť najviac 1 zo 100 ľudí).

· Zriedka sa môžu vyskytnúť komplikácie OHSS, ako je otočenie vaječníkov alebo výskyt krvných zrazenín (môžu postihnúť najviac 1 z 1 000 ľudí).

· Vo veľmi zriedkavých prípadoch (môžu postihnúť najviac 1 z 10 000 ľudí) môže dôjsť k závažným komplikáciám spojeným s výskytom krvných zrazenín (tromboembolické príhody) nezávislým od OHSS. Môže to spôsobiť bolesť v hrudi, dýchavičnosť, porážku alebo infarkt (pozri tiež časť 2, odsek „Poruchy zrážania krvi“).

Závažné vedľajšie účinky u mužov a žien

· Alergické reakcie, ako sú vyrážky, sčervenenie pokožky, žihľavka, opuchnutie tváre s ťažkosťami s dýchaním môžu byť niekedy závažné. Tento vedľajší účinok je veľmi zriedkavý (môžu postihnúť najviac 1 z 10 000 ľudí).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára, ktorý vám môže povedať, aby ste prestali GONAL-f používať.

Ďalšie vedľajšie účinky u žien

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí):

· Dutiny vyplnené tekutinou na vaječníkoch (ovariálne cysty)

· Bolesti hlavy

· Reakcie v mieste vpichu injekcie, ako sú bolesť, sčervenanie, modriny, opuch a/alebo podráždenie

Časté (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):

· Bolesti brucha

· Nevoľnosť, vracanie, hnačka, kŕče v bruchu a plynatosť

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť najviac 1 z 10 000 ľudí):

· Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie, ako sú vyrážky, sčervenenie pokožky, žihľavka, opuchnutie tváre s ťažkosťami s dýchaním. Tieto reakcie môžu byť niekedy závažné.

· Môže dôjsť k zhoršeniu astmy.

Ďalšie vedľajšie účinky u mužov

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí):

· Reakcie v mieste vpichu injekcie, ako sú bolesť, sčervenenie, modriny, opuch a/alebo podráždenie

Časté (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):

· Opuch žíl nad a za semenníkmi (varikokéla)

· Zväčšenie prsníkov, vznik akné alebo prírastok telesnej hmotnosti

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť najviac 1 z 10 000 ľudí):

· Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie, ako sú vyrážky, sčervenenie pokožky, žihľavka, opuchnutie tváre s ťažkosťami s dýchaním. Tieto reakcie môžu byť niekedy závažné.

· Môže dôjsť k zhoršeniu astmy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať gonal-f

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku náplne alebo na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Počas času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri alebo do 25°C až po dobu 3 mesiacov bez opätovného uchovávania v chladničke a ak sa nepoužije po 3 mesiacoch, musí sa znehodnotiť. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte GONAL-f, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia lieku, ak tekutina obsahuje častice alebo nie je číra.

Na naplnené pero GONALU-f si zapíšte dátum jeho prvého použitia.

· Po prvom otvorení môže byť mimo chladničky uchovávaný maximálne 28 dní (pri alebo do 25°C).

· Nepoužívajte liek, ktorý zostal v naplnenom pere po 28. dňoch. Na konci liečby sa všetok nepoužitý roztok musí zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GONAL-f obsahuje

· Liečivo je folitropín alfa.

· Každý mililiter roztoku obsahuje 600 IU (44 mikrogramov) folitropínu alfa. Každé naplnené pero s viacdávkovou náplňou dodáva 450 IU (33 mikrogramov) v 0,75 ml.

· Ďalšie zložky sú poloxamér 188, sacharóza, metionín, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, metakrezol, koncentrovaná kyselina fosforečná, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá GONAL-f a obsah balenia

· GONAL-f sa dodáva ako číry, bezfarebný injekčný roztok v naplnenom pere.

· Dodáva sa v balení, ktoré obsahuje 1 naplnené pero a 12 jednorazových ihiel.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Veľká Británia

Výrobca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA

Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Lietuva

Merck Serono UAB Tel: +370 37320603

България

„Мерк България“ ЕАД Тел.: +359 24461 111

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA, Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Česká republika

Merck spol.s.r.o

Tel. +420 272084211

Magyarország

Merck Kft.

Tel: +36-1-463-8100

Danmark

Merck A/S

Tlf: +45 35253550

Malta

Cherubino Ltd

Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Deutschland

Merck Serono GmbH Tel: +49-6151-6285-0

Nederland

Merck BV

Tel: +31-20-6582800

Eesti

Merck Serono OÜ Tel: +372 682 5882

Norge

Merck Serono Norge

Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα

Merck A.E.

Thl: +30-210-61 65 100

Österreich Merck GesmbH. Tel: +43 1 57600-0

España

Merck S.L.

Línea de Información: 900 200 400

Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Merck Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 53 59 700

France

Merck Serono s.a.s. Tél.: +33-4-72 78 25 25

Numéro vert : 0 800 888 024

Portugal

Merck, s.a.

Tel: +351-21-361 35 00

Hrvatska

Merck d.o.o,

Tel: +385 1 4864 111

România

MERCK d.o.o., Slovenia

Tel: +386 1 560 3 800

Íreland

Merck Serono Ltd, United Kingdom

Tel: +44-20 8818 7200

Slovenija

MERCK d.o.o.

Tel: +386 1 560 3 800

Ísland

Icepharma hf

Tel: + 354 540 8000

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.

Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A. Tel: +39-06-70 38 41

Suomi/Finland

Merck Oy

Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ

Τηλ.: +357 22490305

Sverige

Merck AB

Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd

Tel: +44-20 8818 7200

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{ MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre liekyhttp://www.ema.europa.eu.

Naplnené pero GONAL-f 450 IU/0,75 ml

Návod na použitie

Obsah

1. Ako používať naplnené pero GONAL-f

2. Ako používať liečebný denník pre naplnené pero GONAL-f

3. Predtým, ako začnete používať naplnené pero GONAL-f

4. Pripravenie naplneného pera GONAL-f na injekciu

5. Nastavenie dávky predpísanej lekárom

6. Injekčné podanie dávky

7. Po injekčnom podaní

8. Liečebný denník pre naplnené pero GONAL-f (pozri tabuľku na konci)

Varovanie: Pred použitím naplneného pera GONAL-f si prečítajte tento návod na použitie. Presne dodržujte uvedený postup, pretože sa môže líšiť od vášho doterajšieho postupu.

1. Ako používať naplnené pero GONAL-f

· Používajte výhradne vlastné pero. Pero je určené iba pre subkutánnu injekciu.

· Čísla na **indikačnom okienku dávky** sú vyjadrené v medzinárodných jednotkách alebo IU. Váš lekár vám povie, koľko IU si máte denne podávať.

· Čísla zobrazené v **indikačnom okienku dávky** pomáhajú:

a. Nastaviť predpísanú dávku.

b. Overiť podanie celej injekčnej dávky.

c. Odčítať zostávajúcu dávku, ktorú treba injekčne podať druhým perom.

· Injekčné podávanie vykonávajte každý deň v rovnakom čase. Príklad:

· Váš lekár/lekárnik vám povie, koľko pier potrebujete na dokončenie celej liečby.

2. Ako používať liečebný denník pre naplnené pero GONAL-f

Liečebný denník je uvedený na poslednej strane.

Pomocou liečebného denníka môžete zaznamenávať množstvo jednotlivých injekčne podaných IU.

· Zaznamenajte číslo dňa liečby (1), dátum (2) a čas (3) injekčného podania.

· V prvom riadku tabuľky je už vopred zaznamenaný objem pera. (4).

· Zaznamenajte predpísanú dávku do časti „Predpísaná dávka“ (5).

· Pred injekčným podaním overte správne nastavenie dávky (6).

· Po injekčnom podaní odčítajte číslo zobrazené v **indikačnom okienku dávky**.

· Overte podanie celej injekčnej dávky (7) alebo zaznamenajte číslo zobrazené v **indikačnom okienku dávky**, ak sa líši od hodnoty „0“. (8).

· V prípade potreby si podajte injekciu pomocou druhého pera po nastavení zostávajúcej dávky zapísanej v časti „Množstvo zobrazené po injekčnom podaní“ (8).

· Zaznamenajte túto zostávajúcu dávku do časti **„Nastavené množstvo na injekčné podanie“** v nasledujúcom riadku (6).

UPOZORNENIE:

Používanie liečebného denníka na zaznamenávanie každodenných injekčných podaní umožňuje každý deň overiť, či ste dostali celú predpísanú dávku.

Príklad liečebného denníka:

1 **Číslo dňa liečby**	**2** **Dátum**	**3** **Čas**	**4** **Objem pera** 450 **IU/** 0,75 **ml**	**5** **Predpísaná dávka**	**6 7 8** **Indikačné okienko dávky**

Nastavené množstvo na injekčné podanie	**Množstvo zobrazené po injekčnom podaní**						
#1	*10/06*	07:00	450 IU	*175*	*175*	ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
#2	*11/06*	07:00	450 IU	*175*	*175*	ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
#3	*12/06/*	07:00	450 IU	*175*	*175*	ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne množstvo ***75*** jednotiek pomocou nového pera.
#3	*12/06*	07:00	450 IU	*neaplikovateľné*	***75***	ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.

Poznámka: 300 IU pero umožňuje nastaviť maximálnu individuálnu dávku 300 IU, 450 IU pero umožňuje nastaviť maximálnu individuálnu dávku 450 IU a 900 IU pero umožňuje nastaviť maximálnu individuálnu dávku 450 IU.

3. Predtým, ako začnete používať naplnené pero GONAL-f

· Umyte si ruky mydlom a vodou.

· Nájdite si čisté miesto a **rovný povrch.**

· Overte **dátum exspirácie** na označení pera.

· Pripravte a vyložte si všetko, čo budete potrebovať:

1. Nastavovač dávky
2. Indikačné okienko dávky
3. Plunžérový piest
4. Zásobník s náplňou
5. Skrutkovací konektor pre ihlu
6. Viečko pera
7. Odlepovací uzáver
8. Snímateľná ihla
9. Vnútorný kryt ihly
10. Vonkajší kryt ihly
11. Tampóny namočené v alkohole
12. Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov

4. Pripravenie naplneného pera GONAL-f na injekciu

4.1 Odstráňte kryt pera

4.2 Overte, či je indikačné okienko dávky nastavené na „0“.

4.3 Pripravte si ihlu na injekciu

· Zoberte si novú ihlu – používajte iba dodané jednorazové ihly.

· Pevne držte vonkajší kryt ihly.

· Skontrolujte, či nie je poškodený ani uvoľnený odlepovací uzáver na vonkajšom kryte ihly.

Príklad dobrého uzáveru Príklad zlého uzáveru

· Odstráňte odlepovací uzáver.

UPOZORNENIE:

Ak je odlepovací uzáver poškodený alebo uvoľnený, ihlu nepoužívajte. Vyhoďte ju do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov. Vezmite si novú ihlu.

4.4 Nasaďte ihlu

· Naskrutkujte skrutkovací hrot naplneného pera GONAL-f na vonkajší kryt ihly, až kým nepocítite ľahký odpor.

Varovanie: Nenasadzujte ihlu príliš tesne, pretože po injekčnom podaní by sa mohla dať ťažko odstrániť.

· Jemným potiahnutím odstráňte vonkajší kryt ihly.

Odložte ho nabok na neskoršie použitie.

· Podržte naplnené pero GONAL-f s ihlou smerujúcou nahor.

· Opatrne odstráňte a zlikvidujte zelený vnútorný kryt.

4.5 Pozorne sledujte špičku ihly, kým sa neobjavia malé kvapôčky tekutiny

· Ak vidíte malé kvapôčky tekutiny, pokračujte **časťou 5: Nastavenie dávky predpísanej lekárom.**

Varovanie:

Kvapôčky sledujte **IBA** pri **PRVOM** použití nového naplneného pera GONAL-f, aby sa odstránil vzduch zo systému.

UPOZORNENIE:

*Ak pri **prvom** použití nového pera nevidíte malé kvapôčky v blízkosti špičky ihly alebo priamo na nej, musíte vykonať kroky uvedené na nasledujúcej strane.*

Ak pri prvom použití nového pera nevidíte malé kvapôčky tekutiny v blízkosti špičky ihly alebo priamo na nej:

1. Jemne pootočte nastavovač dávky v smere hodinových ručičiek, kým sa v indikačnom okienku dávky neobjaví **hodnota 25**. Ak nastavovač dávky otočíte za hodnotu 25, môžete ho otočiť dozadu.

2. Držte pero s ihlou smerujúcou nahor.

3. Jemne poklepte na zásobník s náplňou.

4. Zatlačte nastavovač dávky **tak ďaleko, len ako sa dá**. Na hrote ihly sa objaví malá kvapka tekutiny.

5. Overte, či indikačné okienko dávky ukazuje hodnotu „0“.

6. Pokračujte **časťou 5: Nastavenie dávky predpísanej lekárom**.

5. Nastavenie dávky predpísanej lekárom

5.1. Pero obsahuje 450 IU folitropínu alfa.

· 450 IU pero umožňuje nastaviť **maximálnu individuálnu dávku 450 IU** a najmenšia nastaviteľná individuálna dávka je 12,5 IU.

5.2. **Otáčajte nastavovačom dávky dovtedy, kým sa nezobrazí v indikačnom okienku dávky požadovaná dávka.**

Otáčaním nastavovača dávky **dopredu** sa zvyšuje Otáčaním nastavovača dávky **dozadu** môžete opraviť nastavená hodnota. nastavenú dávku.

5.3. Nastavte dávku, ktorú predpísal váš lekár (v príklade uvedenom na obrázku to je 50 IU).

Varovanie: Pred vykonaním nasledujúceho kroku skontrolujte, či sa v indikačnom okienku dávky zobrazuje vaša **celá predpísaná dávka**.

6. Injekčné podanie dávky

6.1. Zvoľte si miesto vpichu v oblasti, ktorú vám odporučil na injekčné podávanie váš lekár alebo zdravotná sestra.

Na zníženie výskytu podráždenia kože si každý deň zvoľte iné miesto vpichu.

6.2. Kožu očistite poutieraním tampónom namočeným v alkohole.

6.3. Overte ešte raz, že v indikačnom okienku dávky sa zobrazuje správna dávka.

6.4. Podajte dávku tak, ako vás to naučil váš lekár alebo zdravotná sestra.

· Pomaly zapichnite celú ihlu do kože (1).

· **Stlačte nastavovač dávky úplne nadol až na doraz** a podržte ho dovtedy, kým sa nepodá celá injekcia.

Oblasť na injekčné podávanie

Zapichnite ihlu do kože.

· Podržte nastavovač dávky stlačený nadol po dobu minimálne 5 sekúnd, aby sa zaručilo injekčné podanie celej dávky (2). Čím väčšia dávka, tým dlhšie bude trvať injekčné podávanie.

· Číslo dávky zobrazené v indikačnom okienku dávky sa vráti späť na 0.

· Po uplynutí minimálne 5 sekúnd vytiahnite ihlu z kože, pričom držte stlačený nastavovač dávky. (3).

· Uvoľnite nastavovač dávky.

Varovanie: Vždy dbajte na použitie novej ihly na každú injekciu.

7. Po injekčnom podaní

7.1. Overte podanie celej injekcie.

· Skontrolujte, či sa v indikačnom okienku dávky zobrazuje „0“.

Varovanie: Ak sa v **indikačnom okienku dávky** zobrazuje číslo vyššie než 0, naplnené pero GONAL-f je prázdne a nedostali ste celú predpísanú dávku.

7.2. Dokončite čiastočnú injekciu (iba v prípade potreby).

· V **indikačnom okienku dávky** sa bude zobrazovať chýbajúce množstvo, ktoré musíte injekčne podať **pomocou nového pera.**

· Zopakujte postup v častiach 3 **(„Predtým, ako začnete používať naplnené pero GONAL-f“)** až 4 **(„Pripravenie naplneného pera GONAL-f na injekciu“)** pomocou druhého pera.

· Nastavte dávku na chýbajúce množstvo zaznamenané do liečebného denníka alebo na číslo, ktoré sa stále zobrazuje v indikačnom okienku dávky na vašom predchádzajúcom pere, a vykonajte injekčné podanie.

7.3. Odstránenie ihly po každej injekcii.

· Umiestnite vonkajší kryt ihly na rovný povrch.

· Jednou rukou pevne podržte naplnené pero GONAL-f a zasuňte ihlu do vonkajšieho krytu ihly.

· Pokračujte v stláčaní ihly v kryte oproti pevnému povrchu, až kým nebude počuť cvaknutie („click“).

· Pevne uchopte vonkajší kryt ihly a ihlu odskrutkujte **otáčaním proti smeru hodinových ručičiek.** Použitú ihlu bezpečne zlikvidujte.

· Použité ihly nikdy znovu nepoužívajte. Používajte výhradne vlastné ihly.

· Znova nasaďte viečko pera.

7.4. Uchovávanie naplneného pera GONAL-f.

UPOZORNENIE:

Pero nikdy neuchovávajte s nasadenou ihlou.

Predtým, ako nasadíte kryt späť na pero, vždy odstráňte ihlu z naplneného pera GONAL-f.

· Uchovávajte pero v jeho pôvodnom balení na bezpečnom mieste.

· Keď je pero prázdne, opýtajte sa svojho lekárnika, ako ho treba zlikvidovať.

Varovanie: Liek sa nesmie likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

8. Liečebný denník pre naplnené pero GONAL-f

1 **Číslo dňa liečby**	**2** **Dátum**	**3** **Čas**	**4** **Objem pera** 450 **IU/** 0,75 **ml**	**5** **Predpísaná dávka**	**6 7 8** **Indikačné okienko dávky**	
					Nastavené množstvo na injekčné podanie	**Množstvo zobrazené po injekčnom podaní**

	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.

	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.

	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.
	/	:	450 IU			ak „0“, injekčné podanie je dokončené	ak nie „0“, vyžaduje sa druhá injekcia Podajte injekčne toto množstvo pomocou nového pera.

Poznámka: 300 IU pero umožňuje nastaviť maximálnu individuálnu dávku 300 IU, 450 IU pero umožňuje nastaviť maximálnu individuálnu dávku 450 IU a 900 IU pero umožňuje nastaviť maximálnu individuálnu dávku 450 IU.

Tento návod na použitie bol naposledy aktualizovaný dňa: