

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 5,5 microgramos de folitropina alfa*, equivalente a 75 UI. Cada ml de la solución reconstituida contiene 75 UI.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Aspecto del polvo: pastilla liofilizada blanca.

Aspecto del disolvente: solución límpida, incolora.

El pH de la solución reconstituida es de 6,5 a 7,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver sección 6.6 y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar

tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los

progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones clínicamente significativas con medicamentos durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3).

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de

r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos períodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato
Hidrogenofosfato de disodio dihidrato
Metionina
Polisorbato 20
Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Para uso único e inmediato tras la primera apertura y reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

GONAL-f se presenta como un polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo se presenta en viales de 3 ml (vidrio de tipo I) con tapón de goma (goma de bromobutilo) y cápsula de cierre flip-off de aluminio. El disolvente para la reconstitución (1 ml) se presenta en jeringas precargadas de 1 ml (vidrio de tipo I) con tapón de goma.

El medicamento se presenta en cajas de 1, 5 o 10 viales con 1, 5 o 10 jeringas precargadas de disolvente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para uso único.

GONAL-f se debe reconstituir con el disolvente antes de su utilización (ver la sección “Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f” del prospecto).

GONAL-f se puede reconstituir conjuntamente con lutropina alfa y administrarse simultáneamente en una misma inyección. En este caso, la lutropina alfa debe reconstituirse primero y luego utilizarse para reconstituir el polvo de GONAL-f.

Los estudios han mostrado que la administración concomitante de lutropina alfa no altera significativamente la actividad, la estabilidad ni las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los principios activos.

La solución reconstituida no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995
Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial multidosis contiene 87 microgramos de folitropina alfa* (equivalente a 1 200 UI), para dosificar 77 microgramos (equivalente a 1 050 UI) en 1,75 ml. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Excipiente con efecto conocido

La solución reconstituida contiene 9,45 mg de alcohol bencílico por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Aspecto del polvo: pastilla liofilizada blanca.

Aspecto del disolvente: solución límpida, incolora.

El pH de la solución reconstituida es de 6,5 a 7,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotrofo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

La siguiente tabla muestra el volumen que se debe inyectar para administrar la dosis prescrita:

Dosis (UI)	Volumen a inyectar (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Como GONAL-f multidosis está pensado para varias inyecciones, deben darse instrucciones claras a los pacientes a fin de evitar un uso inadecuado de la presentación multidosis.

Debido a una reactividad local al alcohol bencílico, no debe utilizarse el mismo lugar de la inyección en días consecutivos.

Los viales individuales reconstituidos deben utilizarse en un solo paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver sección 6.6 y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Disolvente que contiene alcohol bencílico

Tras la reconstitución con el disolvente suministrado, este medicamento contiene 1,23 mg de alcohol bencílico en cada dosis de 75 UI equivalente a 9,45 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Sensibilidad al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada que contiene el disolvente para reconstitución contiene látex (goma seca natural), que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Hay disponible una presentación (GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable) sin alcohol bencílico ni látex en caso de hipersensibilidad a estos excipientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones clínicamente significativas con medicamentos durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

En conejos, tanto la formulación reconstituida con alcohol bencílico al 0,9 %, como el alcohol bencílico al 0,9 % solo, provocaron una ligera hemorragia e inflamación subaguda tras una única inyección subcutánea o cambios leves inflamatorios y degenerativos tras una única inyección intramuscular, respectivamente.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la

hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato
Hidrogenofosfato de disodio dihidrato
Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables
Alcohol bencílico

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

La solución reconstituida es estable durante 28 días a temperatura igual o inferior a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

GONAL-f se presenta como un polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo se presenta en viales de 3 ml (vidrio de tipo I), con tapón de goma (goma de bromobutilo) y cápsula de cierre flip-off de aluminio. El disolvente para la reconstitución se presenta en jeringas precargadas de 2 ml (vidrio de tipo I) con un tapón de goma. También se suministran jeringas para la administración, que son de polipropileno con una aguja fija de acero inoxidable.

El medicamento se presenta en cajas con un vial de polvo y una jeringa precargada de disolvente para la reconstitución y 15 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo se debe reconstituir con los 2 ml del disolvente suministrado, antes de su utilización.

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo no se debe reconstituir con ningún otro envase de GONAL-f.

La jeringa precargada de disolvente se debe utilizar sólo para la reconstitución y a continuación se eliminará de acuerdo con la normativa local. La caja de GONAL-f multidosis incluye una serie de jeringas para la administración, graduadas en unidades de FSH. Alternativamente, se puede utilizar una jeringa de 1 ml, graduada en ml, con una aguja fija para la administración subcutánea (ver la sección “Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f” del prospecto).

La solución reconstituida no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/021

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial multidosis contiene 44 microgramos de folitropina alfa*(equivalente a 600 UI), para dosificar 33 microgramos (equivalente a 450 UI) en 0,75 ml. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Excipiente con efecto conocido

La solución reconstituida contiene 9,45 mg de alcohol bencílico por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Aspecto del polvo: pastilla liofilizada blanca.

Aspecto del disolvente: solución límpida, incolora.

El pH de la solución reconstituida es de 6,5 a 7,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

La siguiente tabla muestra el volumen que se debe inyectar para administrar la dosis prescrita:

Dosis (UI)	Volumen a inyectar (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Como GONAL-f multidosis está pensado para varias inyecciones, deben darse instrucciones claras a los pacientes a fin de evitar un uso inadecuado de la presentación multidosis.

Debido a una reactividad local al alcohol bencílico, no debe utilizarse el mismo lugar de la inyección en días consecutivos.

Los viales individuales reconstituidos deben utilizarse en un solo paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver sección 6.6 y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Disolvente que contiene alcohol bencílico

Tras la reconstitución con el disolvente suministrado, este medicamento contiene 1,23 mg de alcohol bencílico en cada dosis de 75 UI equivalente a 9,45 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Sensibilidad al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada que contiene el disolvente para reconstitución contiene látex (goma seca natural), que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Hay disponible una presentación (GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable) sin alcohol bencílico ni látex en caso de hipersensibilidad a estos excipientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones clínicamente significativas con medicamentos durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

En conejos, tanto la formulación reconstituida con alcohol bencílico al 0,9 %, como el alcohol bencílico al 0,9 % solo, provocaron una ligera hemorragia e inflamación subaguda tras una única inyección subcutánea o cambios leves inflamatorios y degenerativos tras una única inyección intramuscular, respectivamente.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la

hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato
Hidrogenofosfato de disodio dihidrato
Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables
Alcohol bencílico

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

La solución reconstituida es estable durante 28 días a temperatura igual o inferior a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

GONAL-f se presenta como un polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo se presenta en viales de 3 ml (vidrio de tipo I), con tapón de goma (goma de bromobutilo) y cápsula de cierre flip-off de aluminio. El disolvente para la reconstitución se presenta en jeringas precargadas de 1 ml (vidrio de tipo I) con un tapón de goma. También se suministran jeringas para la administración, que son de polipropileno con una aguja fija de acero inoxidable.

El medicamento se presenta en cajas con un vial de polvo y una jeringa precargada de disolvente para la reconstitución y 6 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo se debe reconstituir con 1 ml del disolvente suministrado, antes de su utilización.

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo no se debe reconstituir con ningún otro envase de GONAL-f.

La jeringa precargada de disolvente se debe utilizar sólo para la reconstitución y a continuación se eliminará de acuerdo con la normativa local. La caja de GONAL-f multidosis incluye una serie de jeringas para la administración, graduadas en unidades de FSH. Alternativamente, se puede utilizar una jeringa de 1 ml, graduada en ml, con una aguja fija para la administración subcutánea (ver la sección “Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f” del prospecto).

La solución reconstituida no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/031

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada multidosis contiene 150 UI (equivalente a 11 microgramos) de folitropina alfa* en 0,24 ml de solución.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución límpida, incolora.

El pH de la solución es de 6,7 a 7,3.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Hay que proporcionar a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que GONAL-f pluma precargada con cartucho multidosis está pensado para varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación multidosis.

Para consultar las instrucciones de la administración con la pluma precargada, ver sección 6.6 y las “Instrucciones de uso”.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de $< 1,2$ UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de

dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Poloxámero 188

Sacarosa

Metionina

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

m-Cresol

Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un periodo máximo de 28 días. El paciente debe anotar el día del primer uso en la pluma precargada de GONAL-f.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses. El producto debe desecharse si en estos 3 meses no se ha utilizado.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación en uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,24 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

Envase con una pluma precargada y 4 agujas que se deben utilizar con la pluma para la administración.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver las “Instrucciones de uso”.

Antes de la administración por vía subcutánea y si la pluma precargada se guarda en la nevera, se debe dejar que la pluma precargada se asiente a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la inyección para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente. No se debe calentar la pluma utilizando un microondas ni ningún otro elemento calefactor.

La solución no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Cualquier porción de la solución no utilizada se debe desechar no más tarde de 28 días tras la primera apertura.

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/036

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada multidosis contiene 300 UI (equivalente a 22 microgramos) de folitropina alfa* en 0,48 ml de solución.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución límpida, incolora.

El pH de la solución es de 6,7 a 7,3.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Hay que proporcionar a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que GONAL-f pluma precargada con cartucho multidosis está pensado para varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación multidosis.

Para consultar las instrucciones de la administración con la pluma precargada, ver sección 6.6 y las “Instrucciones de uso”.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermioigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de $< 1,2$ UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de

dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Poloxámero 188

Sacarosa

Metionina

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

m-Cresol

Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un periodo máximo de 28 días. El paciente debe anotar el día del primer uso en la pluma precargada de GONAL-f.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses. El producto debe desecharse si en estos 3 meses no se ha utilizado.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación en uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,48 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

Envase con una pluma precargada y 8 agujas que se deben utilizar con la pluma para la administración.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver las “Instrucciones de uso”.

Antes de la administración por vía subcutánea y si la pluma precargada se guarda en la nevera, se debe dejar que la pluma precargada se asiente a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la inyección para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente. No se debe calentar la pluma utilizando un microondas ni ningún otro elemento calefactor.

La solución no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Cualquier porción de la solución no utilizada se debe desechar no más tarde de 28 días tras la primera apertura.

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada multidosis contiene 450 UI (equivalente a 33 microgramos) de folitropina alfa* en 0,72 ml de solución.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución límpida, incolora.

El pH de la solución es de 6,7 a 7,3.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Hay que proporcionar a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que GONAL-f pluma precargada con cartucho multidosis está pensado para varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación multidosis.

Para consultar las instrucciones de la administración con la pluma precargada, ver sección 6.6 y las “Instrucciones de uso”.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermioigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de $< 1,2$ UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de

dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Poloxámero 188

Sacarosa

Metionina

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

m-Cresol

Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un periodo máximo de 28 días. El paciente debe anotar el día del primer uso en la pluma precargada de GONAL-f.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses. El producto debe desecharse si en estos 3 meses no se ha utilizado.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación en uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,72 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

Envase con una pluma precargada y 12 agujas que se deben utilizar con la pluma para la administración.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver las “Instrucciones de uso”.

Antes de la administración por vía subcutánea y si la pluma precargada se guarda en la nevera, se debe dejar que la pluma precargada se asiente a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la inyección para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente. No se debe calentar la pluma utilizando un microondas ni ningún otro elemento calefactor.

La solución no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Cualquier porción de la solución no utilizada se debe desechar no más tarde de 28 días tras la primera apertura.

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/034

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada multidosis contiene 900 UI (equivalente a 66 microgramos) de folitropina alfa* en 1,44 ml de solución.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución límpida, incolora.

El pH de la solución es de 6,7 a 7,3.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GONAL-f debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Hay que proporcionar a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología

La evaluación clínica de GONAL-f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver la sección 4.4). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, se puede practicar inseminación intrauterina.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis de inicio

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONAL-f, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 a 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo (ver sección 4.4).

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado. La experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de GONAL-f en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora.

La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que GONAL-f pluma precargada con cartucho multidosis está pensado para varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación multidosis.

Para consultar las instrucciones de la administración con la pluma precargada, ver sección 6.6 y las “Instrucciones de uso”.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con GONAL-f.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección 5.3). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.
Código ATC: G03GA05.

Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. Tras la administración de

dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 a 4 días.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos periodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 5 UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona gonadotropina menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Poloxámero 188

Sacarosa

Metionina

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

m-Cresol

Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un periodo máximo de 28 días. El paciente debe anotar el día del primer uso en la pluma precargada de GONAL-f.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses. El producto debe desecharse si en estos 3 meses no se ha utilizado.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación en uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,44 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

Envase con una pluma precargada y 20 agujas que se deben utilizar con la pluma para la administración.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver las “Instrucciones de uso”.

Antes de la administración por vía subcutánea y si la pluma precargada se guarda en la nevera, se debe dejar que la pluma precargada se asiente a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la inyección para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente. No se debe calentar la pluma utilizando un microondas ni ningún otro elemento calefactor.

La solución no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Cualquier porción de la solución no utilizada se debe desechar no más tarde de 28 días tras la primera apertura.

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/035

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle del'Ouriettaz
1170 Aubonne
Suiza

o

Merck S.L.
C/ Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
España

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

GONAL-f 75 UI, CAJA DE 1, 5, 10 VIALES Y 1, 5, 10 JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 5,5 microgramos de folitropina alfa, equivalente a 75 UI. Cada ml de la solución reconstituida contiene 75 UI.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, metionina, polisorbato 20, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) e hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Disolvente para solución inyectable: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable.
1 jeringa precargada de 1 ml de disolvente.

5 viales de polvo para solución inyectable.
5 jeringas precargadas de 1 ml de disolvente.

10 viales de polvo para solución inyectable.
10 jeringas precargadas de 1 ml de disolvente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/025 1 vial de polvo para solución inyectable
1 jeringa precargada de disolvente

EU/1/95/001/026 5 viales de polvo para solución inyectable
5 jeringas precargadas de disolvente

EU/1/95/001/027 10 viales de polvo para solución inyectable
10 jeringas precargadas de disolvente

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lote de disolvente

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal-f 75 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

GONAL-f 75 UI, ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 75 UI polvo para solución inyectable
folitropina alfa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

75 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

GONAL-f 75 UI, ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para polvo para solución inyectable de GONAL-f
agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml/jeringa precargada

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, CAJA DE 1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo y disolvente para solución inyectable
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial multidosis contiene 87 microgramos de folitropina alfa, equivalente a 1 200 UI. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) e hidróxido de sodio (para ajuste de pH).
Disolvente para solución inyectable: agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %.
El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene látex.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable.
1 jeringa precargada de 2 ml de disolvente.
15 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para inyecciones múltiples.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

La jeringa precargada de disolvente sólo debe utilizarse para la reconstitución.
El vial reconstituido debe ser utilizado por un solo paciente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar en el envase original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada después de 28 días.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/021 1 vial de polvo para solución inyectable
1 jeringa precargada de disolvente
15 jeringas desechables

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lote de disolvente

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

gonal-f 1050 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE GONAL-f 1050 UI/1,75 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo para solución inyectable
folitropina alfa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. FECHA DE RECONSTITUCIÓN

Fecha:

5. NÚMERO DE LOTE

Lote

6. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.200 UI/vial

7. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA DE
DISOLVENTE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para utilizar con GONAL-f 1050 UI/1,75 ml
agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml/jeringa precargada

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, CAJA DE 1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo y disolvente para solución inyectable
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial multidosis contiene 44 microgramos de folitropina alfa, equivalente a 600 UI. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) e hidróxido de sodio (para ajuste de pH).
Disolvente para solución inyectable: agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %.
El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene látex.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable.
1 jeringa precargada de 1 ml de disolvente.
6 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para inyecciones múltiples.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

La jeringa precargada de disolvente sólo debe utilizarse para la reconstitución.
El vial reconstituido debe ser utilizado por un solo paciente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar en el envase original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada después de 28 días.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/031 1 vial de polvo para solución inyectable
1 jeringa precargada de disolvente
6 jeringas desechables

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lote de disolvente

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal-f 450 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE GONAL-f 450 UI/0,75 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo para solución inyectable
folitropina alfa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. FECHA DE RECONSTITUCIÓN

Fecha:

5. NÚMERO DE LOTE

Lote

6. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

600 UI/vial

7. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para utilizar con GONAL-f 450 UI/0,75 ml
agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml/jeringa precargada

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**GONAL-f 150 UI/0,24 ML PLUMA, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada multidosis contiene 150 UI (equivalente a 11 microgramos) de folitropina alfa en 0,24 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.
1 pluma precargada multidosis
4 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/036 solución inyectable en pluma precargada
4 agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

gonal-f 150 ui/0,24 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

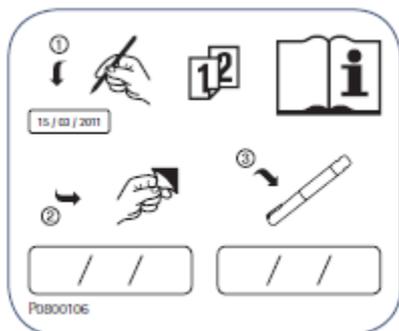
18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA

PLUMA DE GONAL-f 150 UI/0,24 ML, ETIQUETA ADHESIVA

Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLUMA DE GONAL-f 150 UI/0,24 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 UI/0,24 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PLUMA DE GONAL-f 300 UI/0,48 ML, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada multidosis contiene 300 UI (equivalente a 22 microgramos) de folitropina alfa en 0,48 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada multidosis
8 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/033 solución inyectable en pluma precargada
8 agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal-f 300 ui/0,48 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

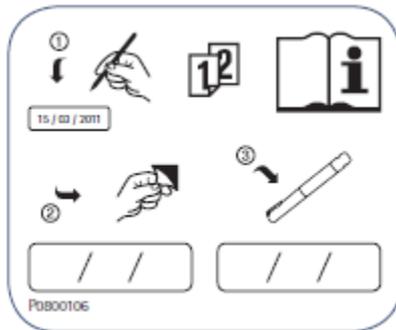
18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA

PLUMA DE GONAL-f 300 UI/0,48 ML, ETIQUETA ADHESIVA

Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLUMA DE GONAL-f 300 UI/0,48 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 UI/0,48 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**GONAL-f 450 UI/0,72 ML, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada multidosis contiene 450 UI (equivalente a 33 microgramos) de folitropina alfa en 0,72 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.
1 pluma precargada multidosis
12 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/034 solución inyectable en pluma precargada
12 agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal-f 450 ui/0,72 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

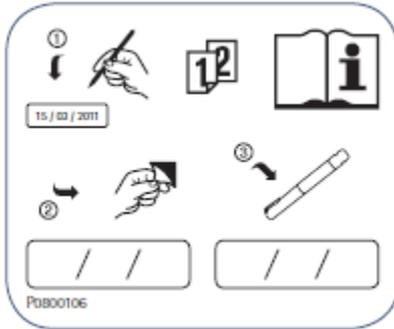
18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA

PLUMA DE GONAL-f 450 UI/0,72 ML, ETIQUETA ADHESIVA

Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLUMA DE GONAL-f 450 UI/0,72 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

450 UI/0,72 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PLUMA DE GONAL-f 900 UI/1,44 ML, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada multidosis contiene 900 UI (equivalente a 66 microgramos) de folitropina alfa en 1,44 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.
1 pluma precargada multidosis
20 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/95/001/035 solución inyectable en pluma precargada
20 agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal-f 900 ui/1,44 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

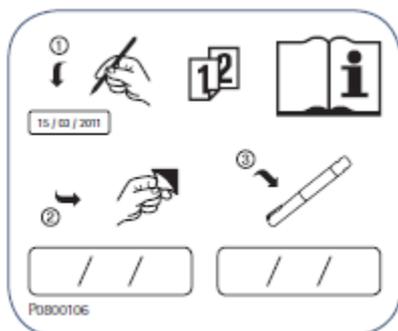
18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA

PLUMA DE GONAL-f 900 UI/1,44 ML, ETIQUETA ADHESIVA

Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLUMA DE GONAL-f 900 UI/1,44 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solución inyectable en pluma precargada
folitropina alfa
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

900 UI/1,44 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrate de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea).
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-f antes de que usted pueda autoadministrárselo.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las instrucciones al final de este prospecto, sección “Cómo preparar y usar el polvo y disolvente de GONAL-f”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa,

también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

El medicamento se debe administrar inmediatamente después de su preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

GONAL-f no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección, excepto con lutropina alfa. Ciertos estudios han demostrado que estos dos medicamentos se pueden mezclar e inyectarse juntos, sin que ello perjudique a ninguno de los dos productos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada vial contiene 5,5 microgramos de folitropina alfa.
- Tras la preparación de la solución inyectable final, hay 75 UI (5,5 microgramos) de folitropina alfa en cada mililitro de solución.
- Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, metionina y polisorbato 20, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH.
- El disolvente es agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un polvo y disolvente que se usan para preparar una solución inyectable.
- El polvo es una pastilla blanca en un vial de vidrio.
- El disolvente es un líquido transparente, incoloro, en jeringas precargadas que contienen 1 ml.
- GONAL-f se presenta en cajas de 1, 5 o 10 viales de polvo junto con el número correspondiente de jeringas precargadas de disolvente. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y EL DISOLVENTE DE GONAL-f

- En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f.
- Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.

1. Lávese las manos y busque un lugar limpio

- Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:

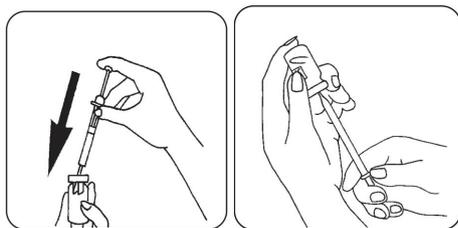
- 1 jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
- 1 vial que contiene GONAL-f (el polvo blanco).
- 1 aguja para la preparación.
- 1 aguja fina para la inyección debajo de la piel.

No se suministra con el envase:

- 2 torundas empapadas en alcohol.
- 1 recipiente para objetos cortantes.

3. Preparación de la solución

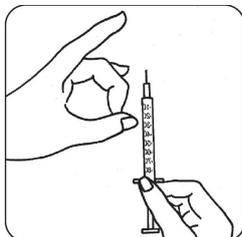
- Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
- Coloque la aguja para la preparación en la jeringa precargada de disolvente, introdúzcala en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente. Gírelo lentamente, sin quitar la jeringa. No lo agite.
- Compruebe que la solución resultante es transparente y no contiene partículas.
- Ponga el vial boca abajo y extraiga suavemente la solución con la jeringa, tirando del émbolo.
- Retire la jeringa del vial y deposítela con cuidado. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.



(Si le han recetado más de un vial de GONAL-f, vuelva a inyectar lentamente la solución en otro vial de polvo, hasta disolver la cantidad prescrita de viales de polvo. Si le han recetado lutropina alfa además de GONAL-f, usted también puede mezclar los dos medicamentos como alternativa a inyectar cada producto por separado. Después de disolver el polvo de lutropina alfa, cargue la solución en la jeringa y vuelva a inyectarla en el vial que contiene GONAL-f. Una vez que se haya disuelto el polvo, extraiga la solución con la jeringa. Compruebe si existen partículas, como se indica más arriba, y no utilice la solución si no es transparente. Se pueden disolver hasta 3 envases de polvo en 1 ml de disolvente).

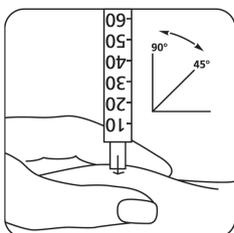
4. Preparación de la jeringa para la inyección

- Ponga ahora la aguja fina.
- Elimine las posibles burbujas de aire. Si ve alguna burbuja en la jeringa, tome ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



5. Inyección de la dosis

- Inyecte la solución inmediatamente: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
- Limpie la zona elegida de la piel con una torunda empapada en alcohol, con un movimiento circular.
- Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90° , con un movimiento similar al de los dardos.
- Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.
- Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con una torunda empapada en alcohol, realizando un movimiento circular.



6. Después de la inyección

Deseche todo el material: Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura todas las agujas y envases de vidrio vacíos, preferiblemente en el recipiente para objetos cortantes. Se debe desechar cualquier porción de la solución no utilizada.

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo y disolvente para solución inyectable folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrate de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio, alcohol bencílico y látex

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Cuando se prepara con el disolvente suministrado, este medicamento contiene 1,23 mg de alcohol bencílico en cada dosis de 75 UI equivalente a 9,45 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El protector de la aguja de la jeringa precargada que contiene el disolvente para reconstitución contiene látex (goma seca natural), que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Hay disponible una presentación (GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable) sin alcohol bencílico ni látex en caso de que sea alérgico a estos componentes.

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La solución preparada puede usarse para varias inyecciones.
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-f antes de que usted pueda autoadministrárselo.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las instrucciones al final de este prospecto, sección “Cómo preparar y usar el polvo y disolvente de GONAL-f”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI), lo que refleja la graduación de las jeringas de administración suministradas en el envase.

Si usa otra jeringa, graduada en mililitros (ml) en lugar de UI, puede consultar la cantidad correcta para la inyección en ml en la siguiente tabla:

Dosis a inyectar (UI)	Volumen a inyectar (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa, también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Una vez preparada la solución, puede conservarse durante un máximo de 28 días.

- Anote en el vial de GONAL-f el día en que preparó la solución.
- No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- No usar la solución de GONAL-f que permanezca en el vial después de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección. GONAL-f 1050 UI/1,75 ml polvo no se debe mezclar con otros envases de GONAL-f en el mismo vial o jeringa.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada vial contiene 1 200 UI de folitropina alfa.
- Tras la reconstitución, hay 1 050 UI (77 microgramos) de folitropina alfa en 1,75 ml de solución, lo que significa que hay 600 UI (44 microgramos) en cada mililitro de solución.
- Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato e hidrogenofosfato de disodio dihidrato, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH.
- El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables y alcohol bencílico.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un polvo y disolvente que se usan para preparar una solución inyectable.
- El polvo es una pastilla blanca en un vial de vidrio multidosis.
- El disolvente es un líquido transparente, incoloro, en una jeringa precargada que contiene 2 ml.
- GONAL-f se presenta en cajas de 1 vial de polvo junto con 1 jeringa precargada de disolvente y 15 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades internacionales (UI de FSH).

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y EL DISOLVENTE DE GONAL-f

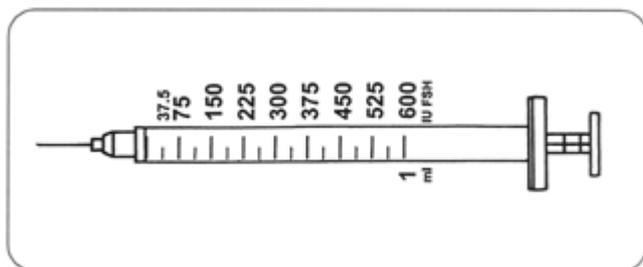
- En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f.
- Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.

1. Lávese las manos y busque un lugar limpio

- Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

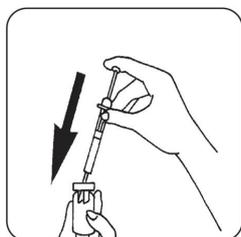
2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:

- 2 torundas empapadas en alcohol.
- La jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
- El vial que contiene GONAL-f (el polvo blanco).
- Una jeringa vacía para la inyección (vea la siguiente figura).



3. Preparación de la solución

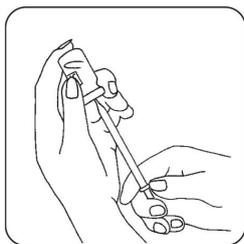
- Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
- Coja la jeringa precargada, introduzca la aguja en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente en el vial que contiene el polvo.
- Retire la jeringa del vial y deséchela (coloque la cápsula de cierre protectora para evitar lesiones).
- Este vial contiene varias dosis de GONAL-f. Deberá guardarlo varios días y extraer sólo la dosis recetada cada día.



4. Preparación de la jeringa para la inyección

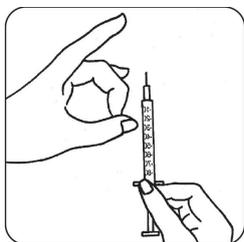
- Gire suavemente el vial de GONAL-f preparado en el punto 3, sin agitar. Compruebe que la solución sea transparente y no contenga ninguna partícula.
- Tome la jeringa para la inyección y llénela de aire, tirando del émbolo hasta la dosis correcta en unidades internacionales (UI de FSH).
- Introduzca la aguja en el vial, coloque el vial boca abajo e inyéctele el aire.

- Extraiga la dosis recetada de GONAL-f con la jeringa para la administración, tirando del émbolo hasta que alcance la dosis correcta en UI de FSH.



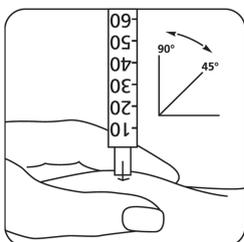
5. Eliminación de las burbujas de aire

- Si ve burbujas de aire en la jeringa, sostenga ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa, hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo, hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



6. Inyección de la dosis

- Inyecte inmediatamente la solución: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
- Limpie la zona elegida de la piel con una torunda empapada en alcohol, con un movimiento circular.
- Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos.
- Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.
- Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con una torunda empapada en alcohol, realizando un movimiento circular.



7. Después de la inyección

- Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura las jeringas utilizadas, preferiblemente en un recipiente para objetos cortantes.
- Conserve el vial de vidrio con la solución preparada en un lugar seguro, ya que tal vez lo vuelva a necesitar. La solución preparada es únicamente para su uso y no debe administrarse a otros pacientes.
- Para las siguientes inyecciones con la solución preparada de GONAL-f, repita los pasos 4 a 7.

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo y disolvente para solución inyectable folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrate de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio, alcohol bencílico y látex

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Cuando se prepara con el disolvente suministrado, este medicamento contiene 1,23 mg de alcohol bencílico en cada dosis de 75 UI equivalente a 9,45 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El protector de la aguja de la jeringa precargada que contiene el disolvente para reconstitución contiene látex (goma seca natural), que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Hay disponible una presentación (GONAL-f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable) sin alcohol bencílico ni látex en caso de que sea alérgico a estos componentes.

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La solución preparada puede usarse para varias inyecciones.
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-f antes de que usted pueda autoadministrárselo.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las instrucciones al final de este prospecto, sección “Cómo preparar y usar el polvo y disolvente de GONAL-f”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI), lo que refleja la graduación de las jeringas de administración suministradas en el envase.

Si usa otra jeringa, graduada en mililitros (ml) en lugar de UI, puede consultar la cantidad correcta para la inyección en ml en la siguiente tabla:

Dosis a inyectar (UI)	Volumen a inyectar (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa, también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Una vez preparada la solución, puede conservarse durante un máximo de 28 días.

- Anote en el vial de GONAL-f el día en que preparó la solución.
- No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- No usar la solución de GONAL-f que permanezca en el vial después de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección. GONAL-f 450 UI/0,75 ml polvo no se debe mezclar con otros envases de GONAL-f en el mismo vial o jeringa.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada vial contiene 600 UI de folitropina alfa.
- Tras la reconstitución, hay 450 UI (33 microgramos) de folitropina alfa en 0,75 ml de solución, lo que significa que hay 600 UI (44 microgramos) en cada mililitro de solución.
- Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato e hidrogenofosfato de disodio dihidrato, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH.
- El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables y alcohol bencílico.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un polvo y disolvente que se usan para preparar una solución inyectable.
- El polvo es una pastilla blanca en un vial de vidrio multidosis.
- El disolvente es un líquido transparente, incoloro, en una jeringa precargada que contiene 1 ml.
- GONAL-f se presenta en cajas de 1 vial de polvo junto con 1 jeringa precargada de disolvente y 6 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades internacionales (UI de FSH).

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y EL DISOLVENTE DE GONAL-f

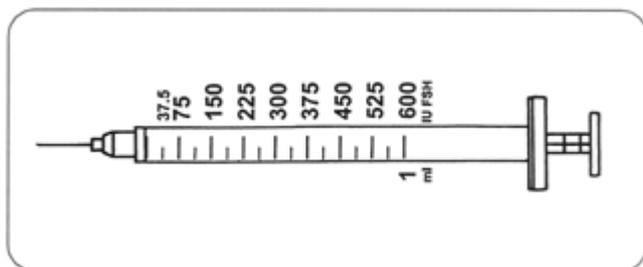
- En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f.
- Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.

1. Lávese las manos y busque un lugar limpio

- Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

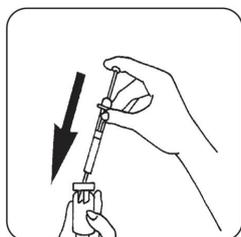
2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:

- 2 torundas empapadas en alcohol.
- La jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
- El vial que contiene GONAL-f (el polvo blanco).
- Una jeringa vacía para la inyección (vea la siguiente figura).



3. Preparación de la solución

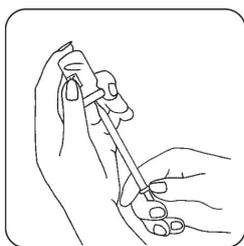
- Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
- Coja la jeringa precargada, introduzca la aguja en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente en el vial que contiene el polvo.
- Retire la jeringa del vial y deséchela (coloque la cápsula de cierre protectora para evitar lesiones).
- Este vial contiene varias dosis de GONAL-f. Deberá guardarlo varios días y extraer sólo la dosis recetada cada día.



4. Preparación de la jeringa para la inyección

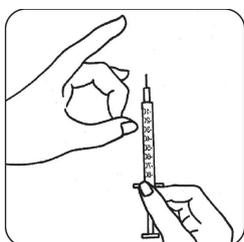
- Gire suavemente el vial de GONAL-f preparado en el punto 3, sin agitar. Compruebe que la solución sea transparente y no contenga ninguna partícula.
- Tome la jeringa para la inyección y llénela de aire, tirando del émbolo hasta la dosis correcta en unidades internacionales (UI de FSH).
- Introduzca la aguja en el vial, coloque el vial boca abajo e inyéctele el aire.

- Extraiga la dosis recetada de GONAL-f con la jeringa para la administración, tirando del émbolo hasta que alcance la dosis correcta en UI de FSH.



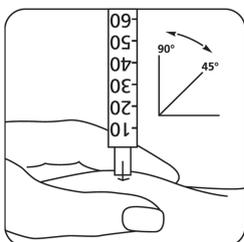
5. Eliminación de las burbujas de aire

- Si ve burbujas de aire en la jeringa, sostenga ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa, hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo, hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



6. Inyección de la dosis

- Inyecte inmediatamente la solución: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
- Limpie la zona elegida de la piel con una torunda empapada en alcohol, con un movimiento circular.
- Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos.
- Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.
- Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con una torunda empapada en alcohol, realizando un movimiento circular.



7. Después de la inyección

- Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura las jeringas utilizadas, preferiblemente en un recipiente para objetos cortantes.
- Conserve el vial de vidrio con la solución preparada en un lugar seguro, ya que tal vez lo vuelva a necesitar. La solución preparada es únicamente para su uso y no debe administrarse a otros pacientes.
- Para las siguientes inyecciones con la solución preparada de GONAL-f, repita los pasos 4 a 7.

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solución inyectable en pluma precargada folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrato de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La pluma precargada puede usarse para varias inyecciones.
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo usar la pluma precargada de GONAL-f para inyectarse el medicamento.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las “Instrucciones de uso”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa, también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el producto puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse si no se ha utilizado en estos 3 meses.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Anote en la pluma precargada de GONAL-f el día en que la usó por primera vez. Con este fin, se suministra una etiqueta adhesiva con las "Instrucciones de uso".

- Una vez abierta, la pluma debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.
- No use el medicamento que permanezca en la pluma precargada más de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada pluma precargada con cartucho multidosis contiene 150 UI (11 microgramos) de folitropina alfa en 0,24 ml de solución.
- Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato y m-cresol, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
- Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 4 agujas desechables.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucciones de uso

GONAL-f PLUMA PRECARGADA 150 UI/0,24 ml

Solución inyectable en pluma precargada
Folitropina alfa

Índice

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f

Paso 1 Reúna los materiales

Paso 2 Prepárese para la inyección

Paso 3 Acople la aguja

Paso 4 Seleccione la dosis

Paso 5 Inyecte la dosis

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

Paso 7 Después de la inyección

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

- Lea las instrucciones de uso y el prospecto antes de usar la pluma precargada de GONAL-f.
- Siga siempre todas las indicaciones de estas instrucciones de uso y la formación que le ha proporcionado el profesional sanitario, ya que pueden ser distintas de las recibidas con anterioridad. Esta información permitirá evitar errores en el tratamiento o infecciones por pinchazo de aguja o lesiones por rotura del vidrio.
- La pluma precargada de GONAL-f es solo para inyección por vía subcutánea.
- Solo use la pluma precargada de GONAL-f si el profesional sanitario le enseña cómo usarla correctamente.
- El profesional sanitario le dirá cuántas plumas precargadas de GONAL-f necesita para completar su tratamiento.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.
- Los números de la **ventana de información de la dosis** representan el número de unidades internacionales (UI) y muestran la dosis de folitropina alfa. El profesional sanitario le dirá cuántas UI de folitropina alfa se debe inyectar cada día.
- Los números mostrados en la **ventana de información de la dosis** le ayudan a:

- a. Seleccionar la dosis prescrita (Figura 1).



Fig. 1

- b. Comprobar que se ha completado la inyección (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leer la dosis restante que queda por inyectar con una segunda pluma (Figura 3).



Fig. 3

- Retire la aguja de la pluma inmediatamente después de cada inyección.

No reutilice las agujas.

No comparta la pluma ni las agujas con ninguna otra persona.

No utilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

En la última página se incluye un diario de tratamiento. Use el diario de tratamiento para anotar la cantidad inyectada.

Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

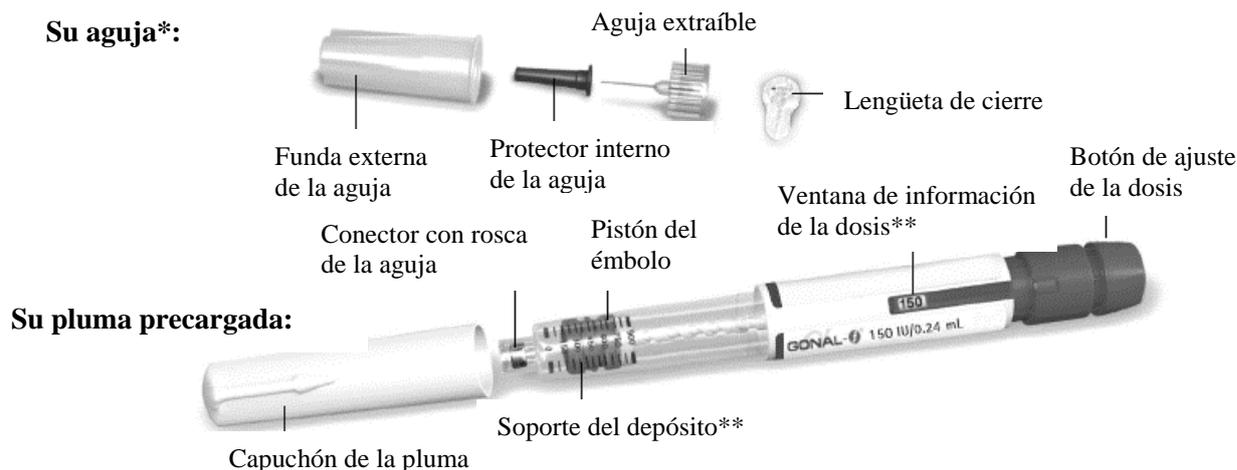
- Anote el número del día de tratamiento (columna 1), la fecha (columna 2), la hora de la inyección (columna 3) y el volumen de la pluma (columna 4).
- Anote la dosis que le han prescrito (columna 5).
- Compruebe que ha seleccionado la dosis correcta antes de efectuar la inyección (columna 6).
- Después de la inyección, lea el número indicado en la **ventana de información de la dosis**.
- Confirme que ha recibido una inyección completa (columna 7) o anote el número indicado en la **ventana de información de la dosis** si es distinto de "0" (columna 8).
- Cuando sea necesario, realice otra inyección con una segunda pluma, seleccionando la dosis restante que aparece escrita en la sección "Cantidad a ajustar para una segunda inyección" (columna 8).
- Anote esta dosis restante en la sección "**Cantidad ajustada para la inyección**" (columna 6) en la siguiente línea.

El uso del diario de tratamiento para anotar la(s) inyección(es) diaria(s) le permite comprobar que ha recibido la dosis prescrita completa cada día.

Un ejemplo de diario de tratamiento:

1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma [50 UI/0.24 ml]	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis		
					Cantidad ajustada para la inyección		Cantidad a ajustar para una segunda inyección
#1	10/06	07:00	150 UI	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#2	11/06	07:00	150 UI	100	100	<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input checked="" type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad .50 usando una pluma nueva
#2	11/06/	07:00	150 UI	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f



*Solo con fines ilustrativos.

Los números de la **ventana de información de la dosis y del soporte del depósito representan el número de Unidades Internacionales (UI) del medicamento.

Paso 1 Reúna los materiales

1.1 Deje la pluma precargada a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de usarla para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

No use un microondas ni ningún otro elemento calefactor para calentar la pluma.

1.2 Prepare un lugar limpio y una superficie plana, como una mesa o encimera, en una zona bien iluminada.

1.3 También necesitará (no incluidos en el envase):

- Toallitas empapadas en alcohol y un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 4).

1.4 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien a continuación (Figura 5).

1.5 Extraiga con la mano la pluma precargada de GONAL-f del envase.

No utilice ningún utensilio, ya que su uso puede dañar la pluma.

1.6 Compruebe que sobre la pluma precargada ponga GONAL-f.

1.7 Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma (Figura 6).

No utilice la pluma precargada de GONAL-f si ya ha pasado la fecha de caducidad o si en la pluma precargada no pone GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Paso 2 Prepárese para la inyección

2.1 Retire el capuchón de la pluma (Figura 7).

2.2 Compruebe que el medicamento es transparente e incoloro y no contiene partículas.

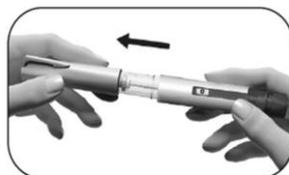


Fig. 7

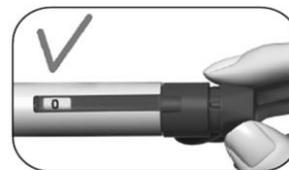


Fig. 8

No utilice la pluma precargada si el medicamento ha cambiado de color o está turbio, ya que esto puede causar una infección.

2.3 Compruebe que la ventana de información de la dosis está ajustada a “0” (Figura 8).

Elija un lugar de inyección:

2.4 El profesional sanitario deberá indicarle los lugares de inyección que debe utilizar alrededor de la zona del estómago (Figura 9). Para reducir al mínimo la irritación cutánea, escoja un lugar de inyección diferente cada día.

2.5 Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita empapada en alcohol.

No toque ni cubra la piel que acaba de limpiar.

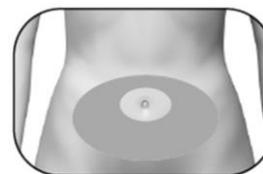


Fig. 9

Paso 3 Acople la aguja

Importante: asegúrese siempre de utilizar una aguja nueva para cada inyección. Reutilizar las agujas puede causar una infección.

3.1 Tome una nueva aguja. Utilice solamente las agujas “de un solo uso” suministradas.

3.2 Compruebe que la funda externa de la aguja no esté dañada.

3.3 Sujete con firmeza la funda externa de la aguja.

3.4 Compruebe que la lengüeta de cierre de la funda externa de la aguja no esté dañada o suelta y que no ha pasado la fecha de caducidad (Figura 10).

3.5 Retire la lengüeta de cierre (Figura 11).



Fig. 10



Fig. 11

No utilice la aguja si está dañada o caducada o si la funda externa de la aguja o la lengüeta de cierre está dañada o suelta. Utilizar agujas caducadas o agujas con lengüetas de cierre o fundas externas de la aguja dañadas puede causar una infección. Ténela en un contenedor para objetos cortantes y punzantes y tome una aguja nueva.

3.6 Enrosque la funda externa de la aguja en la punta con rosca de la pluma precargada de GONAL-f hasta que note una ligera resistencia (Figura 12).

No apriete demasiado la aguja al acoplarla, ya que podría ser difícil extraerla después de la inyección.

3.7 Retire la funda externa de la aguja tirando de ella suavemente (Figura 13).

3.8 Déjela a un lado para usarla después (Figura 14).

No deseche la funda externa de la aguja, ya que esta evitará lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones al separar la aguja de la pluma precargada.

3.9 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 15).

3.10 Retire cuidadosamente y deseche el protector interno de color verde de la aguja (Figura 16).



Fig. 12



Fig. 13

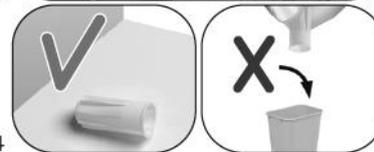


Fig. 14

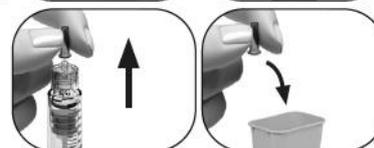


Fig. 15

Fig. 16

No vuelva a tapar la aguja con el protector interno de color verde de la aguja, ya que esto puede provocar lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones.
 3.11 Examine minuciosamente la punta de la aguja en busca de una o varias gotitas de líquido.

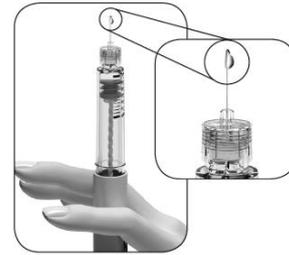


Fig. 17

Si	Entonces
Utiliza una pluma nueva	<p>Compruebe que haya una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si observa una gotita de líquido, proceda con el Paso 4 Seleccione la dosis. • Si no observa ninguna gotita en la punta de la aguja o sus proximidades, debe realizar los pasos que se indican en la página siguiente para eliminar el aire del sistema.
Reutiliza una pluma	<p>NO es necesario comprobar que haya una gotita de líquido. Proceda directamente con el Paso 4 Seleccione la dosis.</p>

Si no observa ninguna gotita de líquido en la punta o sus proximidades la primera vez que utilice una pluma nueva:

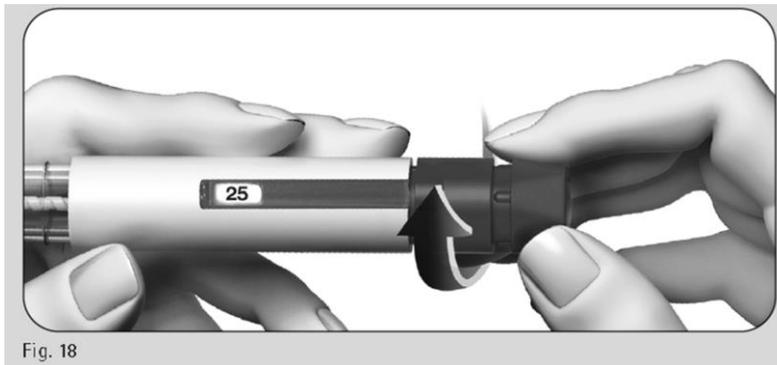


Fig. 18

1. Gire con cuidado el botón de ajuste de la dosis hacia delante hasta que **indique “25” en la ventana de información de la dosis** (Figura 18).
 - Puede girar el botón de ajuste de la dosis hacia atrás si lo ha desplazado más allá de “25”.

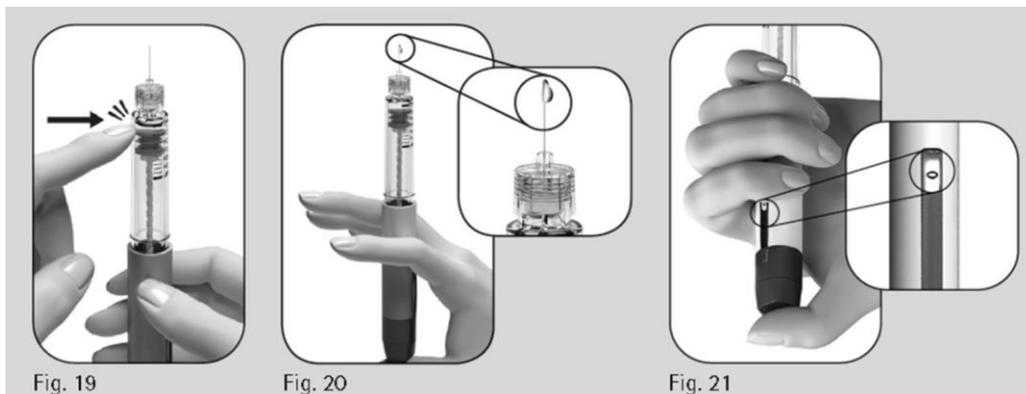


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
3. Golpee suavemente el soporte del depósito (Figura 19).

4. Pulse el botón de ajuste de la dosis **por completo**. Aparecerá una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 20).
5. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica “0” (Figura 21).
6. Proceda con el **Paso 4 Seleccione la dosis**.

Si no aparece una gotita de líquido, póngase en contacto con el profesional sanitario.

Paso 4 Seleccione la dosis

Nota: La pluma contiene 150 UI de folutropina alfa. La dosis única máxima que se puede ajustar en una pluma de 150 UI es 150 UI. La dosis única mínima es 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

- 4.1. Gire el botón de ajuste de la dosis hasta que la dosis deseada aparezca en la ventana de información de la dosis
 - Ejemplo: si la dosis deseada es “150” UI, confirme que la ventana de información de la dosis muestra “150” (Figura 22). Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

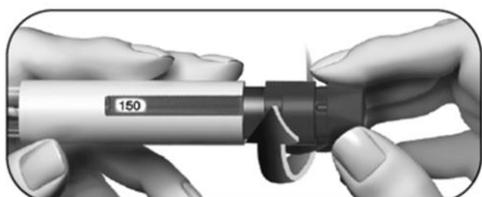


Fig. 22

- Gire el botón de ajuste de la dosis **hacia delante** para seleccionar la dosis (Figura 22).

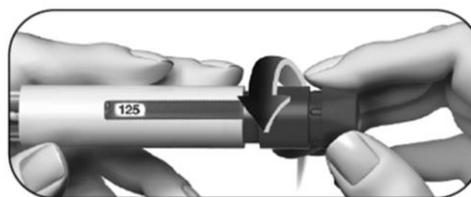


Fig. 23

- Puede girar el botón de ajuste de la dosis **hacia atrás** si lo gira más allá de la dosis deseada (Figura 23).

- 4.2. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica la **dosis prescrita completa** antes de continuar con el siguiente paso.

Paso 5 Inyecte la dosis

Importante: inyecte la dosis tal como le ha enseñado el profesional sanitario.

5.1 Inserte lentamente la totalidad de la aguja en la piel (Figura 24).



Fig. 24

5.2 Coloque el pulgar en el centro del botón de ajuste de la dosis. **Apriete el botón de ajuste de la dosis lenta y completamente** y manténgalo apretado para administrar íntegramente la inyección (Figura 25).

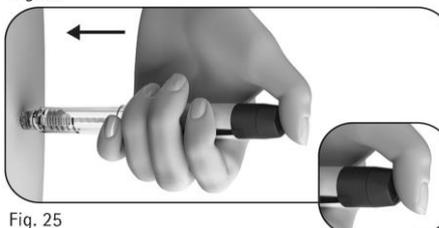


Fig. 25

Nota: cuanto mayor sea la dosis, más tiempo llevará inyectarla.

5.3 Mantenga el botón de ajuste de la dosis apretado durante un mínimo de 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel (Figura 26).

- El número correspondiente a la dosis de la **ventana de información de la dosis** volverá a “0”.
- Tras un mínimo de 5 segundos, retire la aguja de la piel **manteniendo el botón de ajuste de la dosis apretado** (Figura 27).
- Cuando la aguja se encuentre fuera de la piel, suelte el botón de ajuste de la dosis.

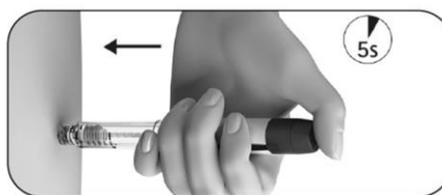


Fig. 26

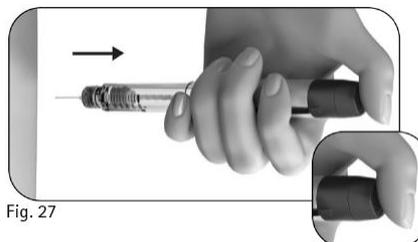


Fig. 27

No suelte el botón de ajuste de la dosis hasta haber retirado la aguja de la piel.

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

6.1 Coloque la funda externa de la aguja sobre una superficie plana.

6.2 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f firmemente con una mano e introduzca la aguja en la funda externa de la aguja (Figura 28).

6.3 Continúe empujando la aguja enfundada contra una superficie firme hasta que oiga un chasquido (“clic”) (Figura 29).

6.4 Sujete la funda externa de la aguja y desenrosque la aguja girándola en la dirección opuesta (Figura 30).

6.5 Deseche la aguja usada de forma segura en un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 31). Manipule la aguja con cuidado para evitar lesionarse con ella.

No reutilice ni comparta ninguna aguja usada.



Fig. 28



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

Paso 7 Después de la inyección

7.1 Compruebe que se ha administrado una inyección completa:

- Compruebe que la ventana de información de la dosis muestra “0” (Figura 32).

Si la ventana de información de la dosis muestra “0”, ha completado la dosis.

Si la ventana de información de la dosis muestra un número **mayor que “0”**, la pluma precargada de GONAL-f está vacía. Usted no ha recibido la dosis prescrita completa y debe realizar el paso 7.2 descrito a continuación.



Fig. 32

7.2 Complete una inyección parcial (sólo cuando sea necesario):

- La **ventana de información de la dosis** indicará la cantidad que falta y que tiene que inyectar utilizando una pluma nueva. En el ejemplo mostrado, la cantidad que falta es “50” UI (Figura 33).

Para completar la dosis con una segunda pluma, repita los Pasos 1 a 8.



Fig. 33

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

8.1 Vuelva a colocar el capuchón de la pluma sobre esta para evitar infecciones (Figura 34).

8.2 Guarde la pluma con el capuchón colocado en un lugar seguro y tal como se indica en el prospecto.

8.3 Cuando la pluma esté vacía, pregunte al profesional sanitario cómo desecharla.

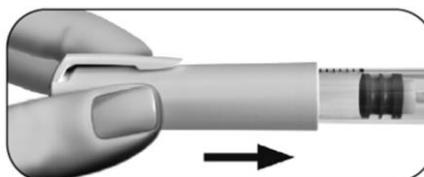


Fig. 34

No conserve la pluma con la aguja aún acoplada, ya que esto puede causar una infección.

No reutilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Póngase en contacto con el profesional sanitario si tiene alguna pregunta.

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma <small>150 UI/0,24 ml</small>	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis	
					6 Cantidad ajustada para la inyección	8 Cantidad a ajustar para una segunda inyección
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva -
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva

Fecha de la última revisión de estas instrucciones de uso: {MM/AAAA}.

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solución inyectable en pluma precargada folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrato de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La pluma precargada puede usarse para varias inyecciones.
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo usar la pluma precargada de GONAL-f para inyectarse el medicamento.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las “Instrucciones de uso”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa, también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el producto puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse si no se ha utilizado en estos 3 meses.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Anote en la pluma precargada de GONAL-f el día en que la usó por primera vez. Con este fin, se suministra una etiqueta adhesiva con las "Instrucciones de uso".

- Una vez abierta, la pluma debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.
- No use el medicamento que permanezca en la pluma precargada más de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada pluma precargada con cartucho multidosis contiene 300 UI (22 microgramos) de folitropina alfa en 0,48 ml de solución.
- Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato y m-cresol, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
- Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 8 agujas desechables.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucciones de uso

GONAL-f PLUMA PRECARGADA 300 UI/0,48 ml

Solución inyectable en pluma precargada
Folitropina alfa

Índice

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f

Paso 1 Reúna los materiales

Paso 2 Prepárese para la inyección

Paso 3 Acople la aguja

Paso 4 Seleccione la dosis

Paso 5 Inyecte la dosis

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

Paso 7 Después de la inyección

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

- Lea las instrucciones de uso y el prospecto antes de usar la pluma precargada de GONAL-f.
- Siga siempre todas las indicaciones de estas instrucciones de uso y la formación que le ha proporcionado el profesional sanitario, ya que pueden ser distintas de las recibidas con anterioridad. Esta información permitirá evitar errores en el tratamiento o infecciones por pinchazo de aguja o lesiones por rotura del vidrio.
- La pluma precargada de GONAL-f es solo para inyección por vía subcutánea.
- Solo use la pluma precargada de GONAL-f si el profesional sanitario le enseña cómo usarla correctamente.
- El profesional sanitario le dirá cuántas plumas precargadas de GONAL-f necesita para completar su tratamiento.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.
- Los números de la **ventana de información de la dosis** representan el número de unidades internacionales (UI) y muestran la dosis de folitropina alfa. El profesional sanitario le dirá cuántas UI de folitropina alfa se debe inyectar cada día.
- Los números mostrados en la **ventana de información de la dosis** le ayudan a:

- a. Seleccionar la dosis prescrita (Figura 1).



Fig. 1

- b. Comprobar que se ha completado la inyección (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leer la dosis restante que queda por inyectar con una segunda pluma (Figura 3).



Fig. 3

- Retire la aguja de la pluma inmediatamente después de cada inyección.

No reutilice las agujas.

No comparta la pluma ni las agujas con ninguna otra persona.

No utilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

En la última página se incluye un diario de tratamiento. Use el diario de tratamiento para anotar la cantidad inyectada.

Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

- Anote el número del día de tratamiento (columna 1), la fecha (columna 2), la hora de la inyección (columna 3) y el volumen de la pluma (columna 4).
- Anote la dosis que le han prescrito (columna 5).
- Compruebe que ha seleccionado la dosis correcta antes de efectuar la inyección (columna 6).
- Después de la inyección, lea el número indicado en la **ventana de información de la dosis**.
- Confirme que ha recibido una inyección completa (columna 7) o anote el número indicado en la **ventana de información de la dosis** si es distinto de "0" (columna 8).
- Cuando sea necesario, realice otra inyección con una segunda pluma, seleccionando la dosis restante que aparece escrita en la sección "Cantidad a ajustar para una segunda inyección" (columna 8).
- Anote esta dosis restante en la sección "**Cantidad ajustada para la inyección**" (columna 6) en la siguiente línea.

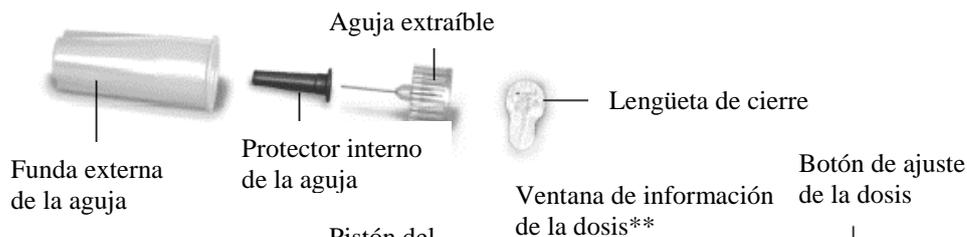
El uso del diario de tratamiento para anotar la(s) inyección(es) diaria(s) le permite comprobar que ha recibido la dosis prescrita completa cada día.

Un ejemplo de diario de tratamiento:

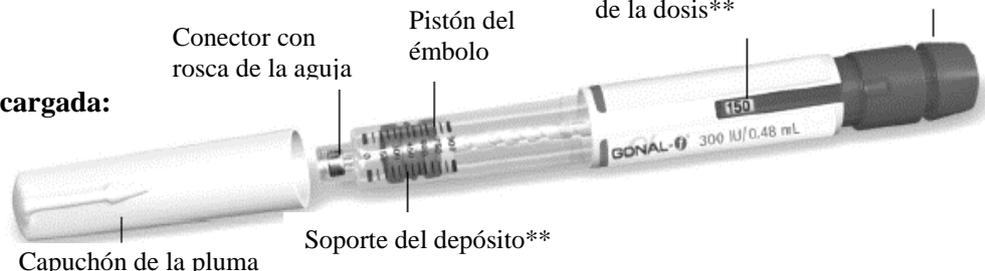
1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma <small>300 UI/0.48 ml</small>	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis		
					Cantidad ajustada para la inyección		Cantidad a ajustar para una segunda inyección
#1	10/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#2	11/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#3	12/06/	07:00	300 UI	125	125	<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input checked="" type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad .75 .usando una pluma nueva
#3	12/06	07:00	300 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f

Su aguja*:



Su pluma precargada:



*Solo con fines ilustrativos.

Los números de la **ventana de información de la dosis y del soporte del depósito representan el número de Unidades Internacionales (UI) del medicamento.

Paso 1 Reúna los materiales

- 1.1 Deje la pluma precargada a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de usarla para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.
 - No** use un microondas ni ningún otro elemento calefactor para calentar la pluma.
 - 1.2 Prepare un lugar limpio y una superficie plana, como una mesa o encimera, en una zona bien iluminada.
 - 1.3 También necesitará (no incluidos en el envase):
 - Toallitas empapadas en alcohol y un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 4).
 - 1.4 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien a continuación (Figura 5).
 - 1.5 Extraiga con la mano la pluma precargada de GONAL-f del envase.
 - No** utilice ningún utensilio, ya que su uso puede dañar la pluma.
 - 1.6 Compruebe que sobre la pluma precargada ponga GONAL-f.
 - 1.7 Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma (Figura 6).
- No** utilice la pluma precargada de GONAL-f si ya ha pasado la fecha de caducidad o si en la pluma precargada no pone GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Paso 2 Prepárese para la inyección

2.1 Retire el capuchón de la pluma (Figura 7).

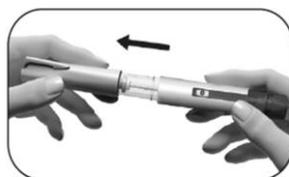


Fig. 7

2.2 Compruebe que el medicamento es transparente e incoloro y no contiene partículas.

No utilice la pluma precargada si el medicamento ha cambiado de color o está turbio, ya que esto puede causar una infección.

2.3 Compruebe que la ventana de información de la dosis está ajustada a “0” (Figura 8).

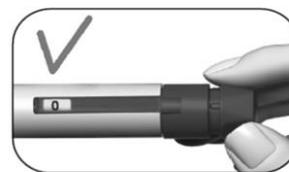


Fig. 8

Elija un lugar de inyección:

2.4 El profesional sanitario deberá indicarle los lugares de inyección que debe utilizar alrededor de la zona del estómago (Figura 9). Para reducir al mínimo la irritación cutánea, escoja un lugar de inyección diferente cada día.

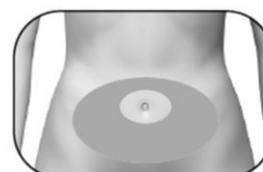


Fig. 9

2.5 Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita empapada en alcohol.

No toque ni cubra la piel que acaba de limpiar.

Paso 3 Acople la aguja

Importante: asegúrese siempre de utilizar una aguja nueva para cada inyección. Reutilizar las agujas puede causar una infección.

3.1 Tome una nueva aguja. Utilice solamente las agujas “de un solo uso” suministradas.

3.2 Compruebe que la funda externa de la aguja no esté dañada.

3.3 Sujete con firmeza la funda externa de la aguja.

3.4 Compruebe que la lengüeta de cierre de la funda externa de la aguja no esté dañada o suelta y que no ha pasado la fecha de caducidad (Figura 10).

3.5 Retire la lengüeta de cierre (Figura 11).



Fig. 10

No utilice la aguja si está dañada o caducada o si la funda externa de la aguja o la lengüeta de cierre está dañada o suelta. Utilizar agujas caducadas o agujas con lengüetas de cierre o fundas externas de la aguja dañadas puede causar una infección. Tírela en un contenedor para objetos cortantes y punzantes y tome una aguja nueva.



Fig. 11

3.6 Enrosque la funda externa de la aguja en la punta con rosca de la pluma precargada de GONAL-f hasta que note una ligera resistencia (Figura 12).

No apriete demasiado la aguja al acoplarla, ya que podría ser difícil extraerla después de la inyección.

3.7 Retire la funda externa de la aguja tirando de ella suavemente (Figura 13).

3.8 Déjela a un lado para usarla después (Figura 14).

No deseche la funda externa de la aguja, ya que esta evitará lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones al separar la aguja de la pluma precargada.

3.9 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 15).

3.10 Retire cuidadosamente y deseche el protector interno de color verde de la aguja (Figura 16).

No vuelva a tapar la aguja con el protector interno de color verde de la aguja, ya que esto puede provocar lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones.

3.11 Examine minuciosamente la punta de la aguja en busca de una o varias gotitas de líquido.

Si	Entonces
Utiliza una pluma nueva	<p>Compruebe que haya una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si observa una gotita de líquido, proceda con el Paso 4 Seleccione la dosis. • Si no observa ninguna gotita en la punta de la aguja o sus proximidades, debe realizar los pasos que se indican en la página siguiente para eliminar el aire del sistema.
Reutiliza una pluma	<p>NO es necesario comprobar que haya una gotita de líquido. Proceda directamente con el Paso 4 Seleccione la dosis.</p>



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

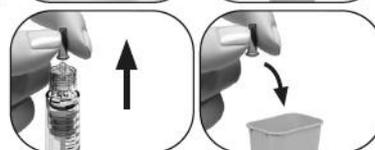


Fig. 15

Fig. 16

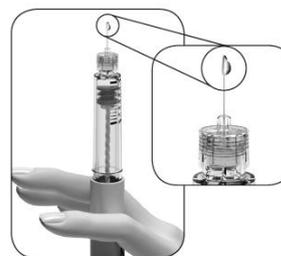


Fig. 17

Si no observa ninguna gotita de líquido en la punta o sus proximidades la primera vez que utilice una pluma nueva:

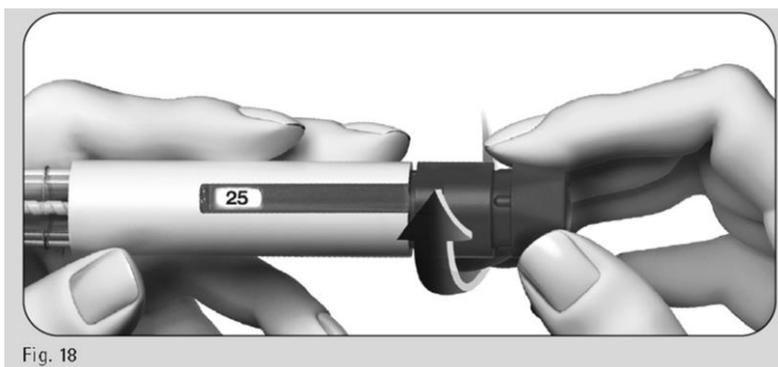
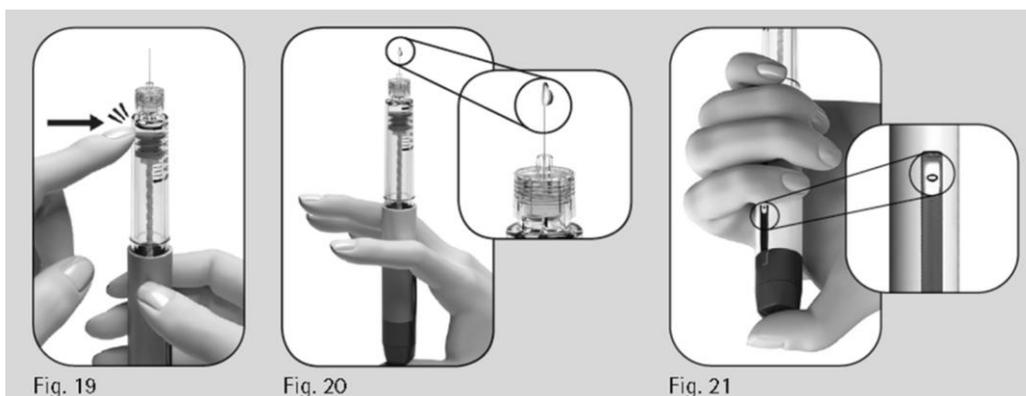


Fig. 18

1. Gire con cuidado el botón de ajuste de la dosis hacia delante hasta que **indique "25"** en la **ventana de información de la dosis** (Figura 18).
 - Puede girar el botón de ajuste de la dosis hacia atrás si lo ha desplazado más allá de "25".



2. Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
3. Golpee suavemente el soporte del depósito (Figura 19).
4. Pulse el botón de ajuste de la dosis **por completo**. Aparecerá una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 20).
5. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica “0” (Figura 21).
6. Proceda con el **Paso 4 Seleccione la dosis**.

Si no aparece una gotita de líquido, póngase en contacto con el profesional sanitario.

Paso 4 Seleccione la dosis

Nota: La pluma contiene 300 UI de folitropina alfa. La dosis única máxima que se puede ajustar en una pluma de 300 UI es 300 UI. La dosis única mínima es 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

- 4.1. Gire el botón de ajuste de la dosis hasta que la dosis deseada aparezca en la ventana de información de la dosis
 - Ejemplo: si la dosis deseada es “150” UI, confirme que la ventana de información de la dosis muestra “150” (Figura 22). Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

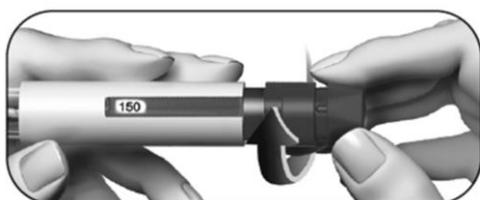


Fig. 22

- Gire el botón de ajuste de la dosis **hacia delante** para seleccionar la dosis (Figura 22).

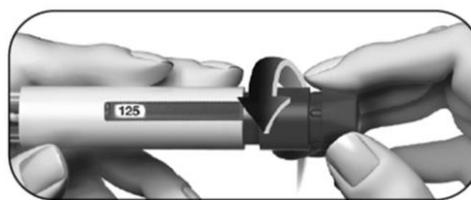


Fig. 23

- Puede girar el botón de ajuste de la dosis **hacia atrás** si lo gira más allá de la dosis deseada (Figura 23).

- 4.2. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica la **dosis prescrita completa** antes de continuar con el siguiente paso.

Paso 5 Inyecte la dosis

Importante: inyecte la dosis tal como le ha enseñado el profesional sanitario.

5.1 Inserte lentamente la totalidad de la aguja en la piel (Figura 24).



Fig. 24

5.2 Coloque el pulgar en el centro del botón de ajuste de la dosis. **Apriete el botón de ajuste de la dosis lenta y completamente** y manténgalo apretado para administrar íntegramente la inyección (Figura 25).

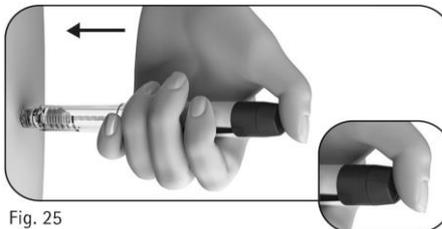


Fig. 25

Nota: cuanto mayor sea la dosis, más tiempo llevará inyectarla.

5.3 Mantenga el botón de ajuste de la dosis apretado durante un mínimo de 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel (Figura 26).



Fig. 26

- El número correspondiente a la dosis de la **ventana de información de la dosis** volverá a “0”.
- Tras un mínimo de 5 segundos, retire la aguja de la piel **manteniendo el botón de ajuste de la dosis apretado** (Figura 27).
- Cuando la aguja se encuentre fuera de la piel, suelte el botón de ajuste de la dosis.

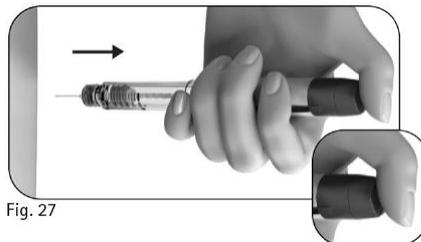


Fig. 27

No suelte el botón de ajuste de la dosis hasta haber retirado la aguja de la piel.

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

6.1 Coloque la funda externa de la aguja sobre una superficie plana.

6.2 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f firmemente con una mano e introduzca la aguja en la funda externa de la aguja (Figura 28).



Fig. 28

6.3 Continúe empujando la aguja enfundada contra una superficie firme hasta que oiga un chasquido (“clic”) (Figura 29).



Fig. 29

6.4 Sujete la funda externa de la aguja y desenrosque la aguja girándola en la dirección opuesta (Figura 30).



Fig. 30

6.5 Deseche la aguja usada de forma segura en un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 31). Manipule la aguja con cuidado para evitar lesionarse con ella.



Fig. 31

No reutilice ni comparta ninguna aguja usada.

Paso 7 Después de la inyección

7.1 Compruebe que se ha administrado una inyección completa:

- Compruebe que la ventana de información de la dosis muestra “0” (Figura 32).

Si la ventana de información de la dosis muestra “0”, ha completado la dosis.

Si la ventana de información de la dosis muestra un número **mayor que “0”**, la pluma precargada de GONAL-f está vacía. Usted no ha recibido la dosis prescrita completa y debe realizar el paso 7.2 descrito a continuación.



Fig. 32

7.2 Complete una inyección parcial (sólo cuando sea necesario):

- La **ventana de información de la dosis** indicará la cantidad que falta y que tiene que inyectar utilizando una pluma nueva. En el ejemplo mostrado, la cantidad que falta es “50” UI (Figura 33).

Para completar la dosis con una segunda pluma, repita los Pasos 1 a 8.



Fig. 33

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

8.1 Vuelva a colocar el capuchón de la pluma sobre esta para evitar infecciones (Figura 34).

8.2 Guarde la pluma con el capuchón colocado en un lugar seguro y tal como se indica en el prospecto.

8.3 Cuando la pluma esté vacía, pregunte al profesional sanitario cómo desecharla.

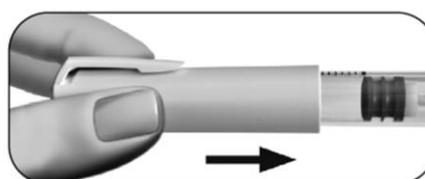


Fig. 34

No conserve la pluma con la aguja aún acoplada, ya que esto puede causar una infección.

No reutilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Póngase en contacto con el profesional sanitario si tiene alguna pregunta.

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma <small>300 UI/0,48 ml</small>	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis	
					6 Cantidad ajustada para la inyección	8 Cantidad a ajustar para una segunda inyección
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva -
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva

Fecha de la última revisión de estas instrucciones de uso: {MM/AAAA}.

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solución inyectable en pluma precargada folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrato de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La pluma precargada puede usarse para varias inyecciones.
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo usar la pluma precargada de GONAL-f para inyectarse el medicamento.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las “Instrucciones de uso”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa, también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el producto puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse si no se ha utilizado en estos 3 meses.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Anote en la pluma precargada de GONAL-f el día en que la usó por primera vez. Con este fin, se suministra una etiqueta adhesiva con las "Instrucciones de uso".

- Una vez abierta, la pluma debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.
- No use el medicamento que permanezca en la pluma precargada más de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada pluma precargada con cartucho multidosis contiene 450 UI (33 microgramos) de folitropina alfa en 0,72 ml de solución.
- Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato y m-cresol, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
- Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 12 agujas desechables.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucciones de uso

GONAL-f PLUMA PRECARGADA 450 UI/0,72 ml

Solución inyectable en pluma precargada
Folitropina alfa

Índice

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f

Paso 1 Reúna los materiales

Paso 2 Prepárese para la inyección

Paso 3 Acople la aguja

Paso 4 Seleccione la dosis

Paso 5 Inyecte la dosis

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

Paso 7 Después de la inyección

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

- Lea las instrucciones de uso y el prospecto antes de usar la pluma precargada de GONAL-f.
- Siga siempre todas las indicaciones de estas instrucciones de uso y la formación que le ha proporcionado el profesional sanitario, ya que pueden ser distintas de las recibidas con anterioridad. Esta información permitirá evitar errores en el tratamiento o infecciones por pinchazo de aguja o lesiones por rotura del vidrio.
- La pluma precargada de GONAL-f es solo para inyección por vía subcutánea.
- Solo use la pluma precargada de GONAL-f si el profesional sanitario le enseña cómo usarla correctamente.
- El profesional sanitario le dirá cuántas plumas precargadas de GONAL-f necesita para completar su tratamiento.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.
- Los números de la **ventana de información de la dosis** representan el número de unidades internacionales (UI) y muestran la dosis de folitropina alfa. El profesional sanitario le dirá cuántas UI de folitropina alfa se debe inyectar cada día.
- Los números mostrados en la **ventana de información de la dosis** le ayudan a:
 - a. Seleccionar la dosis prescrita (Figura 1).



Fig. 1

- b. Comprobar que se ha completado la inyección (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leer la dosis restante que queda por inyectar con una segunda pluma (Figura 3).



Fig. 3

- Retire la aguja de la pluma inmediatamente después de cada inyección.

No reutilice las agujas.

No comparta la pluma ni las agujas con ninguna otra persona.

No utilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

En la última página se incluye un diario de tratamiento. Use el diario de tratamiento para anotar la cantidad inyectada.

Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

- Anote el número del día de tratamiento (columna 1), la fecha (columna 2), la hora de la inyección (columna 3) y el volumen de la pluma (columna 4).
- Anote la dosis que le han prescrito (columna 5).
- Compruebe que ha seleccionado la dosis correcta antes de efectuar la inyección (columna 6).
- Después de la inyección, lea el número indicado en la **ventana de información de la dosis**.
- Confirme que ha recibido una inyección completa (columna 7) o anote el número indicado en la **ventana de información de la dosis** si es distinto de "0" (columna 8).
- Cuando sea necesario, realice otra inyección con una segunda pluma, seleccionando la dosis restante que aparece escrita en la sección "Cantidad a ajustar para una segunda inyección" (columna 8).
- Anote esta dosis restante en la sección "**Cantidad ajustada para la inyección**" (columna 6) en la siguiente línea.

El uso del diario de tratamiento para anotar la(s) inyección(es) diaria(s) le permite comprobar que ha recibido la dosis prescrita completa cada día.

Un ejemplo de diario de tratamiento:

1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma 450 UI/0,72 ml	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis		
					Cantidad ajustada para la inyección		Cantidad a ajustar para una segunda inyección
#1	10/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#2	11/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#3	12/06/	07:00	450 UI	175	175	<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input checked="" type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad .75 ..usando una pluma nueva
#3	12/06	07:00	450 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f



*Solo con fines ilustrativos.

Los números de la **ventana de información de la dosis y del soporte del depósito representan el número de Unidades Internacionales (UI) del medicamento.

Paso 1 Reúna los materiales

- 1.1 Deje la pluma precargada a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de usarla para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.
 - No** use un microondas ni ningún otro elemento calefactor para calentar la pluma.
 - 1.2 Prepare un lugar limpio y una superficie plana, como una mesa o encimera, en una zona bien iluminada.
 - 1.3 También necesitará (no incluidos en el envase):
 - Toallitas empapadas en alcohol y un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 4).
 - 1.4 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien a continuación (Figura 5).
 - 1.5 Extraiga con la mano la pluma precargada de GONAL-f del envase.
 - No** utilice ningún utensilio, ya que su uso puede dañar la pluma.
 - 1.6 Compruebe que sobre la pluma precargada ponga GONAL-f.
 - 1.7 Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma (Figura 6).
- No** utilice la pluma precargada de GONAL-f si ya ha pasado la fecha de caducidad o si en la pluma precargada no pone GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Paso 2 Prepárese para la inyección

- 2.1 Retire el capuchón de la pluma (Figura 7).
- 2.2 Compruebe que el medicamento es transparente e incoloro y no contiene partículas.

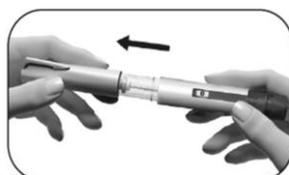


Fig. 7

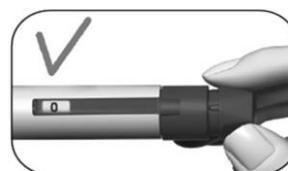


Fig. 8

No utilice la pluma precargada si el medicamento ha cambiado de color o está turbio, ya que esto puede causar una infección.

2.3 Compruebe que la ventana de información de la dosis está ajustada a “0” (Figura 8).

Elija un lugar de inyección:

2.4 El profesional sanitario deberá indicarle los lugares de inyección que debe utilizar alrededor de la zona del estómago (Figura 9). Para reducir al mínimo la irritación cutánea, escoja un lugar de inyección diferente cada día.

2.5 Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita empapada en alcohol.

No toque ni cubra la piel que acaba de limpiar.

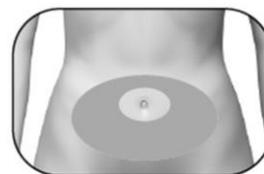


Fig. 9

Paso 3 Acople la aguja

Importante: asegúrese siempre de utilizar una aguja nueva para cada inyección. Reutilizar las agujas puede causar una infección.

3.1 Tome una nueva aguja. Utilice solamente las agujas “de un solo uso” suministradas.

3.2 Compruebe que la funda externa de la aguja no esté dañada.

3.3 Sujete con firmeza la funda externa de la aguja.

3.4 Compruebe que la lengüeta de cierre de la funda externa de la aguja no esté dañada o suelta y que no ha pasado la fecha de caducidad (Figura 10).

3.5 Retire la lengüeta de cierre (Figura 11).



Fig. 10



Fig. 11

No utilice la aguja si está dañada o caducada o si la funda externa de la aguja o la lengüeta de cierre está dañada o suelta. Utilizar agujas caducadas o agujas con lengüetas de cierre o fundas externas de la aguja dañadas puede causar una infección. Térela en un contenedor para objetos cortantes y punzantes y tome una aguja nueva.

3.6 Enrosque la funda externa de la aguja en la punta con rosca de la pluma precargada de GONAL-f hasta que note una ligera resistencia (Figura 12).

No apriete demasiado la aguja al acoplarla, ya que podría ser difícil extraerla después de la inyección.

3.7 Retire la funda externa de la aguja tirando de ella suavemente (Figura 13).

3.8 Déjela a un lado para usarla después (Figura 14).

No deseche la funda externa de la aguja, ya que esta evitará lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones al separar la aguja de la pluma precargada.

3.9 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 15).

3.10 Retire cuidadosamente y deseche el protector interno de color verde de la aguja (Figura 16).



Fig. 12

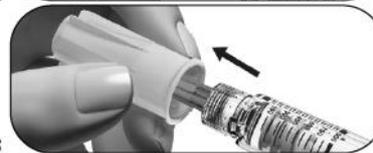


Fig. 13

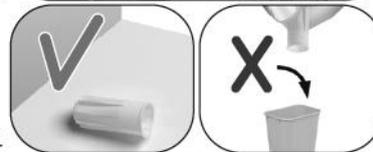


Fig. 14

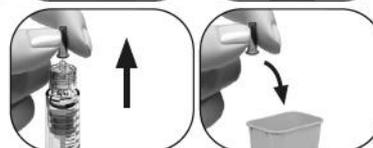


Fig. 15

Fig. 16

No vuelva a tapar la aguja con el protector interno de color verde de la aguja, ya que esto puede provocar lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones.
 3.11 Examine minuciosamente la punta de la aguja en busca de una o varias gotitas de líquido.

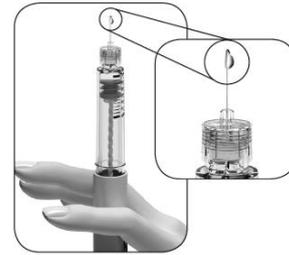


Fig. 17

Si	Entonces
Utiliza una pluma nueva	<p>Compruebe que haya una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si observa una gotita de líquido, proceda con el Paso 4 Seleccione la dosis. • Si no observa ninguna gotita en la punta de la aguja o sus proximidades, debe realizar los pasos que se indican en la página siguiente para eliminar el aire del sistema.
Reutiliza una pluma	<p>NO es necesario comprobar que haya una gotita de líquido. Proceda directamente con el Paso 4 Seleccione la dosis.</p>

Si no observa ninguna gotita de líquido en la punta o sus proximidades la primera vez que utilice una pluma nueva:

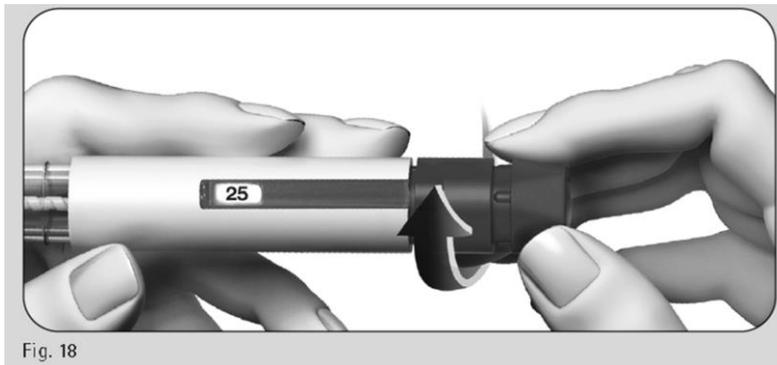


Fig. 18

1. Gire con cuidado el botón de ajuste de la dosis hacia delante hasta que **indique “25” en la ventana de información de la dosis** (Figura 18).
 - Puede girar el botón de ajuste de la dosis hacia atrás si lo ha desplazado más allá de “25”.

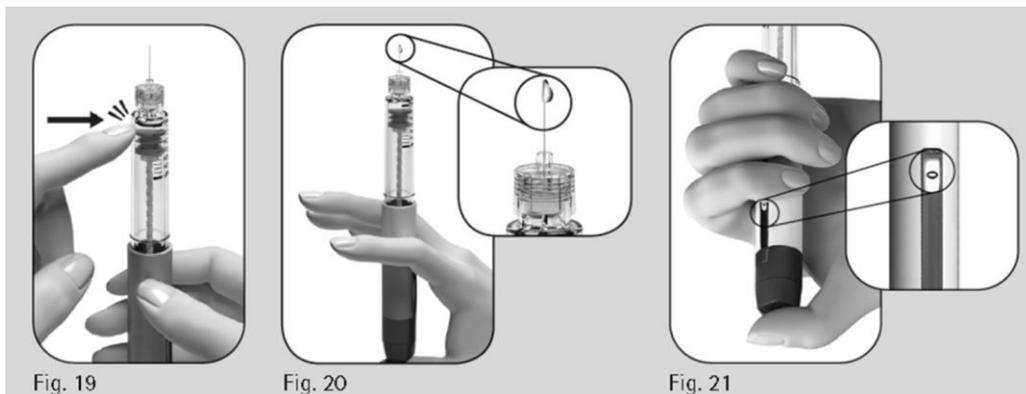


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
3. Golpee suavemente el soporte del depósito (Figura 19).

4. Pulse el botón de ajuste de la dosis **por completo**. Aparecerá una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 20).
5. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica “0” (Figura 21).
6. Proceda con el **Paso 4 Seleccione la dosis**.

Si no aparece una gotita de líquido, póngase en contacto con el profesional sanitario.

Paso 4 Seleccione la dosis

Nota: La pluma contiene 450 UI de folitropina alfa. La dosis única máxima que se puede ajustar en una pluma de 450 UI es 450 UI. La dosis única mínima es 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

- 4.1. Gire el botón de ajuste de la dosis hasta que la dosis deseada aparezca en la ventana de información de la dosis
 - Ejemplo: si la dosis deseada es “150” UI, confirme que la ventana de información de la dosis muestra “150” (Figura 22). Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

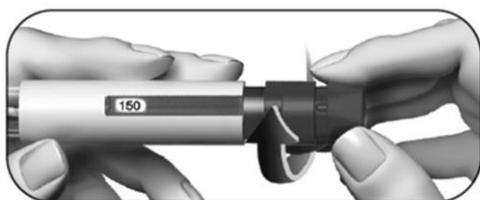


Fig. 22

- Gire el botón de ajuste de la dosis **hacia delante** para seleccionar la dosis (Figura 22).

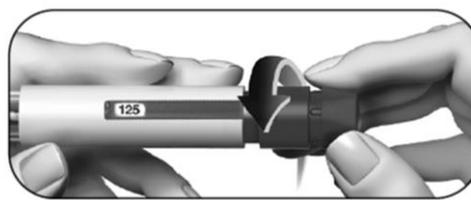


Fig. 23

- Puede girar el botón de ajuste de la dosis **hacia atrás** si lo gira más allá de la dosis deseada (Figura 23).

- 4.2. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica la **dosis prescrita completa** antes de continuar con el siguiente paso.

Paso 5 Inyecte la dosis

Importante: inyecte la dosis tal como le ha enseñado el profesional sanitario.

- 5.1 Inserte lentamente la totalidad de la aguja en la piel (Figura 24).

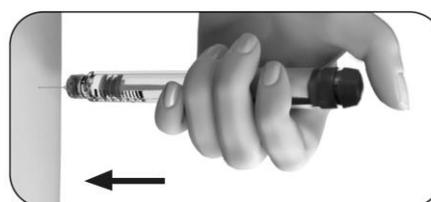


Fig. 24

- 5.2 Coloque el pulgar en el centro del botón de ajuste de la dosis. **Apriete el botón de ajuste de la dosis lenta y completamente** y manténgalo apretado para administrar íntegramente la inyección (Figura 25).

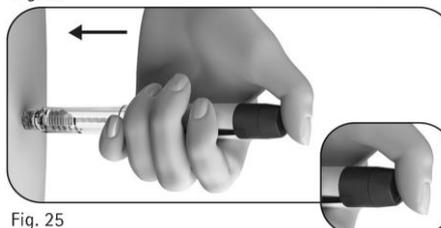


Fig. 25

Nota: cuanto mayor sea la dosis, más tiempo llevará inyectarla.

5.3 Mantenga el botón de ajuste de la dosis apretado durante un mínimo de 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel (Figura 26).

- El número correspondiente a la dosis de la **ventana de información de la dosis** volverá a “0”.
- Tras un mínimo de 5 segundos, retire la aguja de la piel **manteniendo el botón de ajuste de la dosis apretado** (Figura 27).
- Cuando la aguja se encuentre fuera de la piel, suelte el botón de ajuste de la dosis.

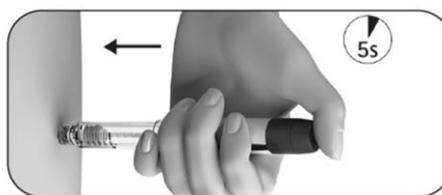


Fig. 26

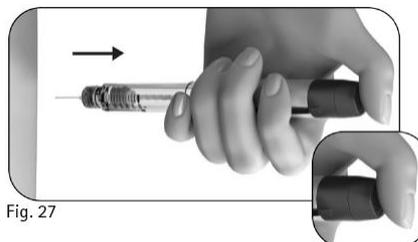


Fig. 27

No suelte el botón de ajuste de la dosis hasta haber retirado la aguja de la piel.

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

6.1 Coloque la funda externa de la aguja sobre una superficie plana.

6.2 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f firmemente con una mano e introduzca la aguja en la funda externa de la aguja (Figura 28).

6.3 Continúe empujando la aguja enfundada contra una superficie firme hasta que oiga un chasquido (“clic”) (Figura 29).

6.4 Sujete la funda externa de la aguja y desenrosque la aguja girándola en la dirección opuesta (Figura 30).

6.5 Deseche la aguja usada de forma segura en un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 31). Manipule la aguja con cuidado para evitar lesionarse con ella.

No reutilice ni comparta ninguna aguja usada.



Fig. 28



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

Paso 7 Después de la inyección

7.1 Compruebe que se ha administrado una inyección completa:

- Compruebe que la ventana de información de la dosis muestra “0” (Figura 32).

Si la ventana de información de la dosis muestra “0”, ha completado la dosis.

Si la ventana de información de la dosis muestra un número **mayor que “0”**, la pluma precargada de GONAL-f está vacía. Usted no ha recibido la dosis prescrita completa y debe realizar el paso 7.2 descrito a continuación.



Fig. 32

7.2 Complete una inyección parcial (sólo cuando sea necesario):

- La **ventana de información de la dosis** indicará la cantidad que falta y que tiene que inyectar utilizando una pluma nueva. En el ejemplo mostrado, la cantidad que falta es “50” UI (Figura 33).

Para completar la dosis con una segunda pluma, repita los Pasos 1 a 8.



Fig. 33

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

8.1 Vuelva a colocar el capuchón de la pluma sobre esta para evitar infecciones (Figura 34).

8.2 Guarde la pluma con el capuchón colocado en un lugar seguro y tal como se indica en el prospecto.

8.3 Cuando la pluma esté vacía, pregunte al profesional sanitario cómo desecharla.

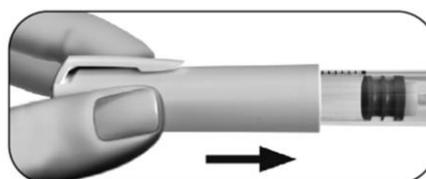


Fig. 34

No conserve la pluma con la aguja aún acoplada, ya que esto puede causar una infección.

No reutilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Póngase en contacto con el profesional sanitario si tiene alguna pregunta.

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma <small>450 UI/0,72 ml</small>	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis	
					6 Cantidad ajustada para la inyección	8 Cantidad a ajustar para una segunda inyección
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva -
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva

Fecha de la última revisión de estas instrucciones de uso: {MM/AAAA}.

Prospecto: información para el usuario

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solución inyectable en pluma precargada folitropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f
3. Cómo usar GONAL-f
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GONAL-f
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso

1. Qué es GONAL-f y para qué se utiliza

Qué es GONAL-f

GONAL-f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

Para qué se utiliza GONAL-f

En mujeres adultas, GONAL-f se utiliza:

- para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrate de clomifeno’.
- junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres cuyo organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
- para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

En varones adultos, GONAL-f se utiliza:

- junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir espermatozoides en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL-f

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

No use GONAL-f

- si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
- si usted es **una mujer**:
 - con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
 - con hemorragia vaginal inexplicada.
 - con cáncer de ovario, de útero o de mama.
 - si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
- si usted es **un varón**:
 - con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL-f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar GONAL-f.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL-f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL-f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez ('embarazo múltiple', generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL-f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL-f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL-f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL-f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

GONAL-f no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y GONAL-f

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Si usa GONAL-f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
- Si usa GONAL-f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la 'hormona liberadora de gonadotropinas' (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL-f para producir folículos.

Embarazo y lactancia

No use GONAL-f si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GONAL-f contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar GONAL-f

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso de este medicamento

- GONAL-f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La pluma precargada puede usarse para varias inyecciones.
- La primera inyección de GONAL-f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo usar la pluma precargada de GONAL-f para inyectarse el medicamento.
- Si usted se autoadministra GONAL-f, lea y siga atentamente las “Instrucciones de uso”.

Qué cantidad se debe usar

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

Mujeres

Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.

- GONAL-f se administra generalmente todos los días.
- Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL-f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada.
- La dosis diaria de GONAL-f no debe ser superior a 225 UI.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada, la continuación de ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica clínica habitual.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH

- La dosis inicial habitual de GONAL-f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
- Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
- La dosis de GONAL-f puede aumentarse cada 7 o 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
- Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5 000 a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. Como alternativa, también, puede realizarse una inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio de su médico.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL-f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL-f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida

- La dosis inicial de GONAL-f suele individualizarse y puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día.
- El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
- Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r-hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

Varones

- La dosis habitual de GONAL-f es de 150 UI junto con hCG.
- Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
- Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

Si usa más GONAL-f del que debe

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL-f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”).

Si olvidó usar GONAL-f

Si olvidó usar GONAL-f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas).
- En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).

Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL-f.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
- El asma puede empeorar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GONAL-f

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el producto puede conservarse fuera de la nevera a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses y debe desecharse si no se ha utilizado en estos 3 meses.

Conservar el capuchón colocado en la pluma para protegerla de la luz.

No utilice GONAL-f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Anote en la pluma precargada de GONAL-f el día en que la usó por primera vez. Con este fin, se suministra una etiqueta adhesiva con las "Instrucciones de uso".

- Una vez abierta, la pluma debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un máximo de 28 días.
- No use el medicamento que permanezca en la pluma precargada más de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GONAL-f

- El principio activo es folitropina alfa.
- Cada pluma precargada con cartucho multidosis contiene 900 UI (66 microgramos) de folitropina alfa en 1,44 ml de solución.
- Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato y m-cresol, así como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- GONAL-f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
- Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 20 agujas desechables.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucciones de uso

GONAL-f PLUMA PRECARGADA 900 UI/1,44 ml

Solución inyectable en pluma precargada
Folitropina alfa

Índice

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f

Paso 1 Reúna los materiales

Paso 2 Prepárese para la inyección

Paso 3 Acople la aguja

Paso 4 Seleccione la dosis

Paso 5 Inyecte la dosis

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

Paso 7 Después de la inyección

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

Información importante sobre la pluma precargada de GONAL-f

- Lea las instrucciones de uso y el prospecto antes de usar la pluma precargada de GONAL-f.
- Siga siempre todas las indicaciones de estas instrucciones de uso y la formación que le ha proporcionado el profesional sanitario, ya que pueden ser distintas de las recibidas con anterioridad. Esta información permitirá evitar errores en el tratamiento o infecciones por pinchazo de aguja o lesiones por rotura del vidrio.
- La pluma precargada de GONAL-f es solo para inyección por vía subcutánea.
- Solo use la pluma precargada de GONAL-f si el profesional sanitario le enseña cómo usarla correctamente.
- El profesional sanitario le dirá cuántas plumas precargadas de GONAL-f necesita para completar su tratamiento.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.
- Los números de la **ventana de información de la dosis** representan el número de unidades internacionales (UI) y muestran la dosis de folitropina alfa. El profesional sanitario le dirá cuántas UI de folitropina alfa se debe inyectar cada día.
- Los números mostrados en la **ventana de información de la dosis** le ayudan a:

- a. Seleccionar la dosis prescrita (Figura 1).



Fig. 1

- b. Comprobar que se ha completado la inyección (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leer la dosis restante que queda por inyectar con una segunda pluma (Figura 3).



Fig. 3

- Retire la aguja de la pluma inmediatamente después de cada inyección.

No reutilice las agujas.

No comparta la pluma ni las agujas con ninguna otra persona.

No utilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

En la última página se incluye un diario de tratamiento. Use el diario de tratamiento para anotar la cantidad inyectada.

Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

- Anote el número del día de tratamiento (columna 1), la fecha (columna 2), la hora de la inyección (columna 3) y el volumen de la pluma (columna 4).
- Anote la dosis que le han prescrito (columna 5).
- Compruebe que ha seleccionado la dosis correcta antes de efectuar la inyección (columna 6).
- Después de la inyección, lea el número indicado en la **ventana de información de la dosis**.
- Confirme que ha recibido una inyección completa (columna 7) o anote el número indicado en la **ventana de información de la dosis** si es distinto de "0" (columna 8).
- Cuando sea necesario, realice otra inyección con una segunda pluma, seleccionando la dosis restante que aparece escrita en la sección "Cantidad a ajustar para una segunda inyección" (columna 8).
- Anote esta dosis restante en la sección "**Cantidad ajustada para la inyección**" (columna 6) en la siguiente línea.

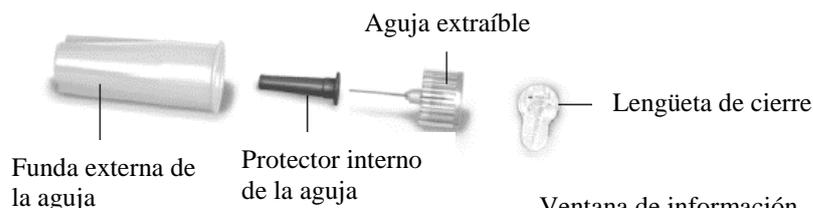
El uso del diario de tratamiento para anotar la(s) inyección(es) diaria(s) le permite comprobar que ha recibido la dosis prescrita completa cada día.

Un ejemplo de diario de tratamiento:

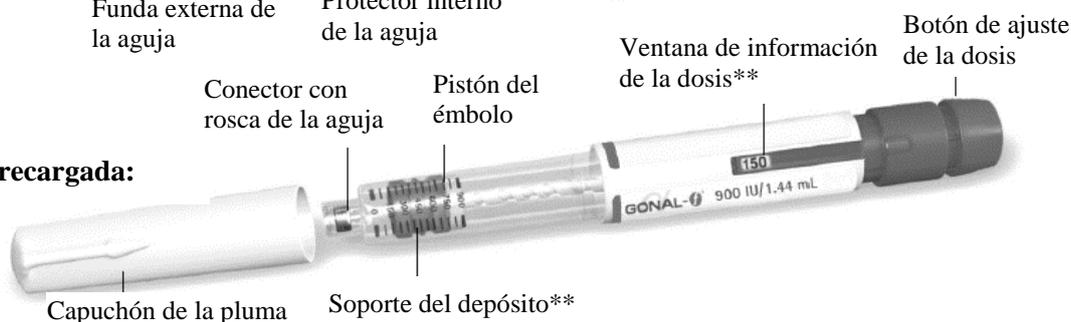
1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma 900 UI/1.44 ml	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis		
					Cantidad ajustada para la inyección	Cantidad a ajustar para una segunda inyección 0	
#1	10/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#2	11/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva
#3	12/06/	07:00	900 UI	350	350	<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input checked="" type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad .150 ..usando una pluma nueva
#3	12/06	07:00	900 UI	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidadusando una pluma nueva

Familiarícese con la pluma precargada de GONAL-f

Su aguja*:



Su pluma precargada:



*Solo con fines ilustrativos.

Los números de la **ventana de información de la dosis y del soporte del depósito representan el número de Unidades Internacionales (UI) del medicamento.

Paso 1 Reúna los materiales

1.1 Deje la pluma precargada a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de usarla para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

No use un microondas ni ningún otro elemento calefactor para calentar la pluma.

1.2 Prepare un lugar limpio y una superficie plana, como una mesa o encimera, en una zona bien iluminada.

1.3 También necesitará (no incluidos en el envase):

- Toallitas empapadas en alcohol y un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 4).

1.4 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien a continuación (Figura 5).

1.5 Extraiga con la mano la pluma precargada de GONAL-f del envase.

No utilice ningún utensilio, ya que su uso puede dañar la pluma.

1.6 Compruebe que sobre la pluma precargada ponga GONAL-f.

1.7 Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma (Figura 6).

No utilice la pluma precargada de GONAL-f si ya ha pasado la fecha de caducidad o si en la pluma precargada no pone GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Paso 2 Prepárese para la inyección

2.1 Retire el capuchón de la pluma (Figura 7).

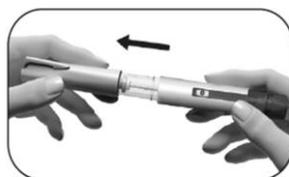


Fig. 7

2.2 Compruebe que el medicamento es transparente e incoloro y no contiene partículas.

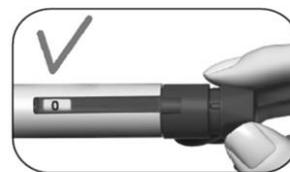


Fig. 8

No utilice la pluma precargada si el medicamento ha cambiado de color o está turbio, ya que esto puede causar una infección.

2.3 Compruebe que la ventana de información de la dosis está ajustada a “0” (Figura 8).

Elija un lugar de inyección:

2.4 El profesional sanitario deberá indicarle los lugares de inyección que debe utilizar alrededor de la zona del estómago (Figura 9). Para reducir al mínimo la irritación cutánea, escoja un lugar de inyección diferente cada día.

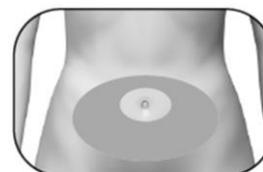


Fig. 9

2.5 Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita empapada en alcohol.

No toque ni cubra la piel que acaba de limpiar.

Paso 3 Acople la aguja

Importante: asegúrese siempre de utilizar una aguja nueva para cada inyección. Reutilizar las agujas puede causar una infección.

3.1 Tome una nueva aguja. Utilice solamente las agujas “de un solo uso” suministradas.

3.2 Compruebe que la funda externa de la aguja no esté dañada.

3.3 Sujete con firmeza la funda externa de la aguja.

3.4 Compruebe que la lengüeta de cierre de la funda externa de la aguja no esté dañada o suelta y que no ha pasado la fecha de caducidad (Figura 10).



Fig. 10

3.5 Retire la lengüeta de cierre (Figura 11).



Fig. 11

No utilice la aguja si está dañada o caducada o si la funda externa de la aguja o la lengüeta de cierre está dañada o suelta. Utilizar agujas caducadas o agujas con lengüetas de cierre o fundas externas de la aguja dañadas puede causar una infección. Tírela en un contenedor para objetos cortantes y punzantes y tome una aguja nueva.

3.6 Enrosque la funda externa de la aguja en la punta con rosca de la pluma precargada de GONAL-f hasta que note una ligera resistencia (Figura 12).

No apriete demasiado la aguja al acoplarla, ya que podría ser difícil extraerla después de la inyección.

3.7 Retire la funda externa de la aguja tirando de ella suavemente (Figura 13).

3.8 Déjela a un lado para usarla después (Figura 14).

No deseche la funda externa de la aguja, ya que esta evitará lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones al separar la aguja de la pluma precargada.

3.9 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 15).

3.10 Retire cuidadosamente y deseche el protector interno de color verde de la aguja (Figura 16).

No vuelva a tapar la aguja con el protector interno de color verde de la aguja, ya que esto puede provocar lesiones por pinchazo con la aguja e infecciones.

3.11 Examine minuciosamente la punta de la aguja en busca de una o varias gotitas de líquido.

Si	Entonces
Utiliza una pluma nueva	<p>Compruebe que haya una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si observa una gotita de líquido, proceda con el Paso 4 Seleccione la dosis. • Si no observa ninguna gotita en la punta de la aguja o sus proximidades, debe realizar los pasos que se indican en la página siguiente para eliminar el aire del sistema.
Reutiliza una pluma	<p>NO es necesario comprobar que haya una gotita de líquido. Proceda directamente con el Paso 4 Seleccione la dosis.</p>



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

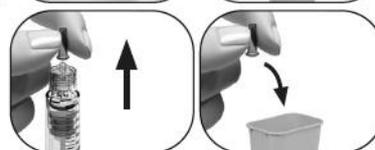


Fig. 15

Fig. 16

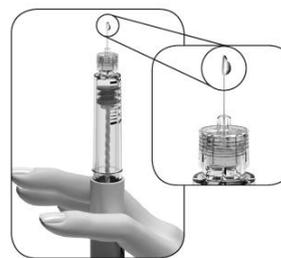


Fig. 17

Si no observa ninguna gotita de líquido en la punta o sus proximidades la primera vez que utilice una pluma nueva:

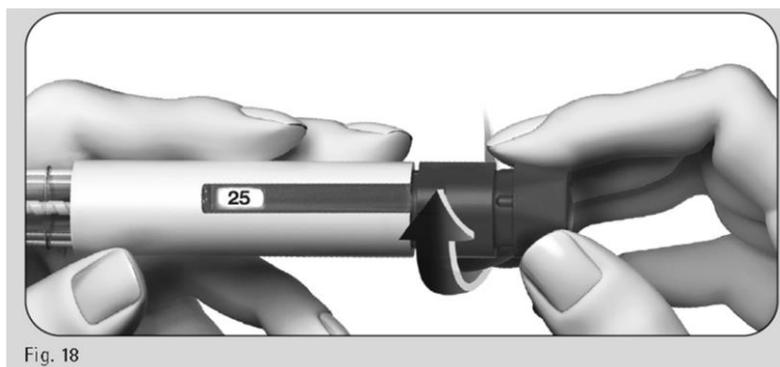
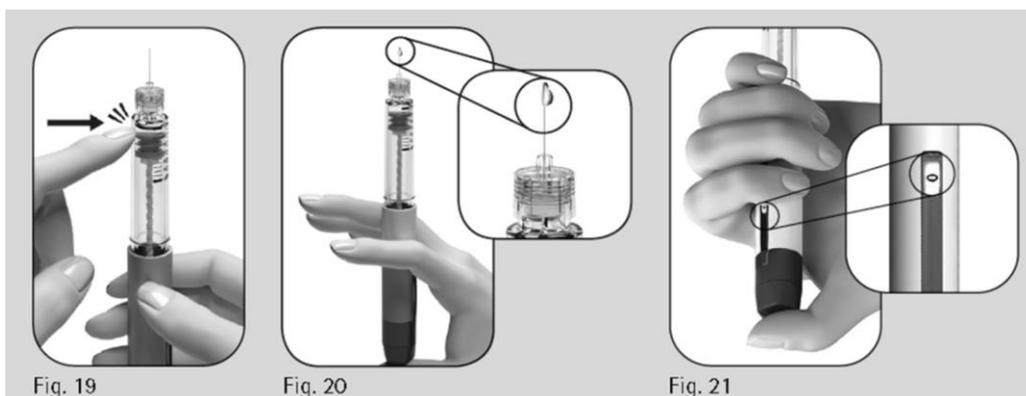


Fig. 18

1. Gire con cuidado el botón de ajuste de la dosis hacia delante hasta que **indique “25”** en la **ventana de información de la dosis** (Figura 18).
 - Puede girar el botón de ajuste de la dosis hacia atrás si lo ha desplazado más allá de “25”.



2. Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
3. Golpee suavemente el soporte del depósito (Figura 19).
4. Pulse el botón de ajuste de la dosis **por completo**. Aparecerá una gotita de líquido en la punta de la aguja (Figura 20).
5. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica “0” (Figura 21).
6. Proceda con el **Paso 4 Seleccione la dosis**.

Si no aparece una gotita de líquido, póngase en contacto con el profesional sanitario.

Paso 4 Seleccione la dosis

Nota: La pluma contiene 900 UI de folitropina alfa. La dosis única máxima que se puede ajustar en una pluma de 900 UI es 450 UI. La dosis única mínima es 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

- 4.1. Gire el botón de ajuste de la dosis hasta que la dosis deseada aparezca en la ventana de información de la dosis
 - Ejemplo: si la dosis deseada es “150” UI, confirme que la ventana de información de la dosis muestra “150” (Figura 22). Inyectar una cantidad incorrecta de medicamento puede afectar al tratamiento.

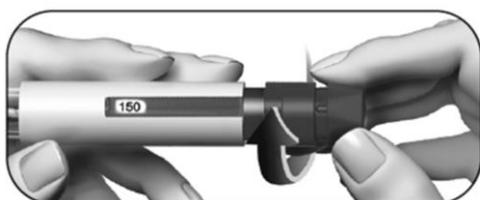


Fig. 22

- Gire el botón de ajuste de la dosis **hacia delante** para seleccionar la dosis (Figura 22).

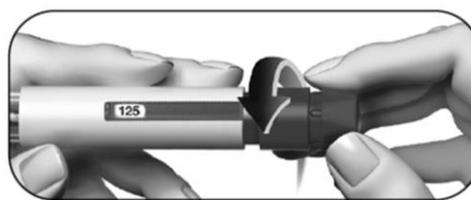


Fig. 23

- Puede girar el botón de ajuste de la dosis **hacia atrás** si lo gira más allá de la dosis deseada (Figura 23).

- 4.2. Compruebe que la **ventana de información de la dosis** indica la **dosis prescrita completa** antes de continuar con el siguiente paso.

Paso 5 Inyecte la dosis

Importante: inyecte la dosis tal como le ha enseñado el profesional sanitario.

5.1 Inserte lentamente la totalidad de la aguja en la piel (Figura 24).



Fig. 24

5.2 Coloque el pulgar en el centro del botón de ajuste de la dosis. **Apriete el botón de ajuste de la dosis lenta y completamente** y manténgalo apretado para administrar íntegramente la inyección (Figura 25).

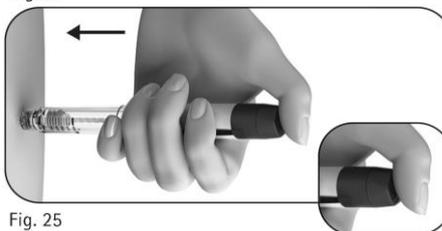


Fig. 25

Nota: cuanto mayor sea la dosis, más tiempo llevará inyectarla.

5.3 Mantenga el botón de ajuste de la dosis apretado durante un mínimo de 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel (Figura 26).

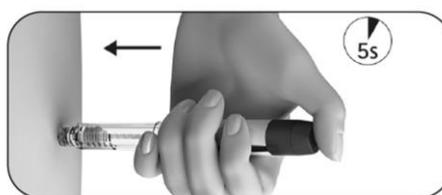


Fig. 26

- El número correspondiente a la dosis de la **ventana de información de la dosis** volverá a “0”.
- Tras un mínimo de 5 segundos, retire la aguja de la piel **manteniendo el botón de ajuste de la dosis apretado** (Figura 27).
- Cuando la aguja se encuentre fuera de la piel, suelte el botón de ajuste de la dosis.

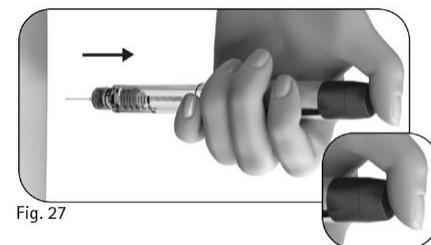


Fig. 27

No suelte el botón de ajuste de la dosis hasta haber retirado la aguja de la piel.

Paso 6 Retire la aguja después de cada inyección

6.1 Coloque la funda externa de la aguja sobre una superficie plana.

6.2 Sostenga la pluma precargada de GONAL-f firmemente con una mano e introduzca la aguja en la funda externa de la aguja (Figura 28).



Fig. 28

6.3 Continúe empujando la aguja enfundada contra una superficie firme hasta que oiga un chasquido (“clic”) (Figura 29).



Fig. 29

6.4 Sujete la funda externa de la aguja y desenrosque la aguja girándola en la dirección opuesta (Figura 30).



Fig. 30

6.5 Deseche la aguja usada de forma segura en un contenedor para objetos cortantes y punzantes (Figura 31). Manipule la aguja con cuidado para evitar lesionarse con ella.



Fig. 31

No reutilice ni comparta ninguna aguja usada.

Paso 7 Después de la inyección

7.1 Compruebe que se ha administrado una inyección completa:

- Compruebe que la ventana de información de la dosis muestra “0” (Figura 32).

Si la ventana de información de la dosis muestra “0”, ha completado la dosis.

Si la ventana de información de la dosis muestra un número **mayor que “0”**, la pluma precargada de GONAL-f está vacía. Usted no ha recibido la dosis prescrita completa y debe realizar el paso 7.2 descrito a continuación.



Fig. 32

7.2 Complete una inyección parcial (sólo cuando sea necesario):

- La **ventana de información de la dosis** indicará la cantidad que falta y que tiene que inyectar utilizando una pluma nueva. En el ejemplo mostrado, la cantidad que falta es “50” UI (Figura 33).

Para completar la dosis con una segunda pluma, repita los Pasos 1 a 8.



Fig. 33

Paso 8 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f

8.1 Vuelva a colocar el capuchón de la pluma sobre esta para evitar infecciones (Figura 34).

8.2 Guarde la pluma con el capuchón colocado en un lugar seguro y tal como se indica en el prospecto.

8.3 Cuando la pluma esté vacía, pregunte al profesional sanitario cómo desecharla.

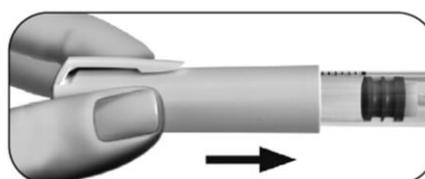


Fig. 34

No conserve la pluma con la aguja aún acoplada, ya que esto puede causar una infección.

No reutilice la pluma precargada de GONAL-f si se ha caído, o si la pluma está agrietada o dañada, ya que esto puede causar lesiones.

Póngase en contacto con el profesional sanitario si tiene alguna pregunta.

Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

1 Número del día de tratamiento	2 Fecha	3 Hora	4 Volumen de la pluma 	5 Dosis prescrita	6 7 8 Ventana de información de la dosis	
					6 Cantidad ajustada para la inyección	8 Cantidad a ajustar para una segunda inyección
	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa <input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva -
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> Si es "0", inyección completa	<input type="checkbox"/> Si no es "0", es necesaria una segunda inyección Inyecte esta cantidad.....usando una pluma nueva

Fecha de la última revisión de estas instrucciones de uso: {MM/AAAA}.