

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 5,5 microgrammi di follitropina alfa\*, equivalenti a 75 UI. Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 75 UI.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

#### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

#### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

#### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

#### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

#### Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

### *Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

### *Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può

ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

### Popolazioni particolari

#### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

#### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente.

Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiche.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

#### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

### Trattamento nelle donne

#### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

#### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

#### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

#### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

### Trattamento negli uomini

#### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

#### Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

#### Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

#### Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ( $p < 0,05$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Saccarosio  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Metionina  
Polisorbato 20  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Per uso singolo, da usare immediatamente dopo l'apertura e la ricostituzione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

GONAL-f è costituito da polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è contenuta in flaconcini da 3 mL (vetro di Tipo I) con tappo in gomma (gomma di bromobutile) e capsula di chiusura removibile in alluminio. Il solvente per la ricostituzione da 1 mL è confezionato in siringhe preriempite da 1 mL (vetro di Tipo I) con tappo in gomma.

Il medicinale è fornito in confezioni da 1, 5, 10 flaconcini con 1, 5 o 10 siringhe preriempite di solvente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo per uso singolo.

GONAL-f deve essere ricostituito con il solvente prima dell'uso (vedere sezione "Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL-f" nel foglio illustrativo).

GONAL-f può essere ricostituito insieme alla lutropina alfa e somministrato congiuntamente in una sola iniezione. In questo caso la lutropina alfa deve essere ricostituita per prima e poi utilizzata per ricostituire la polvere di GONAL-f.

Gli studi hanno mostrato che la somministrazione congiunta con lutropina alfa non altera in misura significativa l'attività, la stabilità e le proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche dei principi attivi.

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995  
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino multidose contiene 87 microgrammi di follitropina alfa\* (equivalenti a 1 200 UI), per poter rilasciare 77 microgrammi, (equivalenti a 1 050 UI) in 1,75 mL. Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 600 UI.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

La soluzione ricostituita contiene 9,45 mg di alcool benzilico per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione multidose di GONAL-f e dosaggi equivalenti della formulazione monodose.

La tabella seguente riporta il volume da somministrare per il rilascio della dose prescritta:

Dose (UI)	Volume da iniettare (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

### *Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)*

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante

(*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

*Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita*

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

*Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

*Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

*Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

*Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una

inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

#### Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

#### Popolazioni particolari

##### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

##### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

##### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Siccome GONAL-f multidose è destinato a più iniezioni, ai pazienti vanno fornite chiare istruzioni per evitare l'uso non corretto della presentazione multidose.

A causa di una reattività locale all'alcool benzilico, non va usato lo stesso sito di iniezione in giorni consecutivi.

Ogni flaconcino ricostituito va usato per un solo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

##### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

##### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleure e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

#### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

#### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

#### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### Il solvente contiene alcol benzilico

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, questo medicinale contiene 1,23 mg di alcol benzilico per dose da 75 UI, equivalente a 9,45 mg/mL. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

#### Sensibilità al lattice

La protezione dell'ago della siringa preriempita contenente il solvente per la ricostituzione contiene lattice (gomma naturale secca), che può causare severe reazioni allergiche.

È disponibile una formulazione (GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile) priva di alcol benzilico e lattice, in caso di ipersensibilità a questi eccipienti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

##### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

##### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

## Trattamento nelle donne

### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

## Trattamento negli uomini

### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

### Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

#### Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

#### Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ( $p < 0,05$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

##### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

##### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

Nel coniglio, sia la formulazione ricostituita con alcool benzilico allo 0,9% che il solo alcool benzilico allo 0,9%, per iniezione singola sottocutanea provocavano lieve emorragia e infiammazione subacuta e per somministrazione singola intramuscolare inducevano lieve infiammazione e cambiamenti degenerativi.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Saccarosio  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili  
Alcool benzilico

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La soluzione ricostituita è stabile per 28 giorni a temperatura non superiore a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare. Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

GONAL-f è costituito da polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è contenuta in flaconcini da 3 mL (vetro di Tipo I) con tappo in gomma (gomma di bromobutile) e capsula di chiusura removibile in alluminio. Il solvente per la ricostituzione è confezionato in siringhe preriempite da 2 mL (vetro di Tipo I) con tappo in gomma. Per la somministrazione sono fornite siringhe in polipropilene con ago pre-fissato in acciaio inossidabile.

Il medicinale è fornito in confezione da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente per la ricostituzione e 15 siringhe monouso, graduate in unità di FSH, per la somministrazione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere di GONAL-f 1050 UI/1,75 mL deve essere ricostituita con i 2 mL di solvente prima dell'uso.

La polvere di GONAL-f 1050 UI/1,75 mL non deve essere ricostituita con altri contenitori di GONAL-f.

La siringa preriempita di solvente deve essere utilizzata solo per la ricostituzione e poi smaltita in conformità ai requisiti di legge locali. Nella confezione di GONAL-f multidose è incluso un set di siringhe graduate per la somministrazione. In alternativa, possono essere utilizzate delle siringhe

graduate con ago pre-fissato per iniezioni sottocutanee da 1 mL (vedere sezione “Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL-F” nel foglio illustrativo).

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/021

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 450 UI/0,75 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino multidose contiene 44 microgrammi di follitropina alfa\* (equivalenti a 600 UI), per poter rilasciare 33 microgrammi, (equivalenti a 450 UI) in 0,75 mL. Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 600 UI.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

La soluzione ricostituita contiene 9,45 mg di alcool benzilico per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione multidose di GONAL-f e dosaggi equivalenti della formulazione monodose.

La tabella seguente riporta il volume da somministrare per il rilascio della dose prescritta:

Dose (UI)	Volume da iniettare (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

### *Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)*

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante

(*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

*Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita*

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

*Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

*Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

*Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

*Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una

inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

#### Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

#### Popolazioni particolari

##### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

##### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

##### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Siccome GONAL-f multidose è destinato a più iniezioni, ai pazienti vanno fornite chiare istruzioni per evitare l'uso non corretto della presentazione multidose.

A causa di una reattività locale all'alcool benzilico, non va usato lo stesso sito di iniezione in giorni consecutivi.

Ogni flaconcino ricostituito va usato per un solo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

##### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

##### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alla dose di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleure e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology - ART*).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

#### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

#### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

#### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### Il solvente contiene alcol benzilico

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, questo medicinale contiene 1,23 mg di alcol benzilico per dose da 75 UI, equivalente a 9,45 mg/mL. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

#### Sensibilità al lattice

La protezione dell'ago della siringa preriempita contenente il solvente per la ricostituzione contiene lattice (gomma naturale secca), che può causare severe reazioni allergiche.

È disponibile una formulazione (GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile) priva di alcol benzilico e lattice, in caso di ipersensibilità a questi eccipienti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

##### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

##### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

## Trattamento nelle donne

### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

## Trattamento negli uomini

### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

### Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

#### Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

#### Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati ( $p < 0,05$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

##### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

##### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

Nel coniglio, sia la formulazione ricostituita con alcool benzilico allo 0,9% che il solo alcool benzilico allo 0,9%, per iniezione singola sottocutanea provocavano lieve emorragia e infiammazione subacuta e per somministrazione singola intramuscolare inducevano lieve infiammazione e cambiamenti degenerativi.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Saccarosio  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili  
Alcool benzilico

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La soluzione ricostituita è stabile per 28 giorni a temperatura non superiore a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare. Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

GONAL-f è costituito da polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è contenuta in flaconcini da 3 mL (vetro di Tipo I) con tappo in gomma (gomma di bromobutile) e capsula di chiusura removibile in alluminio. Il solvente per la ricostituzione è confezionato in siringhe preriempite da 1 mL (vetro di Tipo I) con tappo in gomma. Per la somministrazione sono fornite siringhe in polipropilene con ago pre-fissato in acciaio inossidabile.

Il medicinale è fornito in confezione da 1 -flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente per la ricostituzione e 6 siringhe monouso, graduate in unità di FSH, per la somministrazione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere di GONAL-f 450 UI/0,75 mL deve essere ricostituita con il solvente fornito da 1 mL prima dell'uso.

La polvere di GONAL-f 450 UI/0,75 mL non deve essere ricostituita con altri contenitori di GONAL-f.

La siringa preriempita di solvente deve essere utilizzata solo per la ricostituzione e poi smaltita in conformità ai requisiti di legge locali. Nella confezione di GONAL-f multidose è incluso un set di siringhe graduate per la somministrazione. In alternativa, possono essere utilizzate delle siringhe

graduate con ago pre-fissato per iniezioni sottocutanee da 1 mL (vedere sezione “Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL-F” nel foglio illustrativo).

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/031

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 150 UI/0,24 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa\* in 0,24 mL di soluzione.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH*) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

## Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione multidose di GONAL-f e dosaggi equivalenti della formulazione monodose.

### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

### Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

### *Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

### *Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può

ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

### Popolazioni particolari

#### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

#### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita GONAL-f con cartuccia multidose è destinata a più iniezioni, i pazienti devono ricevere chiare istruzioni per evitare l'uso scorretto della presentazione multidose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso".

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alle dosi di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Trattamento nelle donne

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

###### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

###### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

###### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

###### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

###### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

###### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

##### Trattamento negli uomini

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

## Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p < 0,05).

## Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polossamero 188  
Saccarosio  
Metionina  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
m-Cresolo  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C. Il paziente deve trascrivere sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi. Il prodotto deve essere eliminato qualora non sia stato utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto in uso, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 0,24 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

Confezione da 1 penna preriempita e 4 aghi da utilizzare con la penna per la somministrazione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

Prima della somministrazione sottocutanea, se la penna preriempita viene conservata in frigorifero, la penna preriempita deve essere lasciata a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima

dell'iniezione, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente. La penna non deve essere riscaldata utilizzando un forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Dopo 28 giorni dalla prima apertura, la soluzione non utilizzata deve essere gettata.

GONAL-f 150 UI/0,24 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/036

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 300 UI/0,48 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa\* in 0,48 mL di soluzione.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH*) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

## Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione multidose di GONAL-f e dosaggi equivalenti della formulazione monodose.

### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

### Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

### *Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

### *Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può

ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

### Popolazioni particolari

#### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

#### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita GONAL-f con cartuccia multidose è destinata a più iniezioni, i pazienti devono ricevere chiare istruzioni per evitare l'uso scorretto della presentazione multidose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso".

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alle dosi di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Trattamento nelle donne

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

###### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

###### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

###### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

###### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

###### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

###### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

##### Trattamento negli uomini

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

## Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p < 0,05).

## Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polossamero 188  
Saccarosio  
Metionina  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
m-Cresolo  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C. Il paziente deve trascrivere sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi. Il prodotto deve essere eliminato qualora non sia stato utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto in uso, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 0,48 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

Confezione da 1 penna preriempita e 8 aghi da utilizzare con la penna per la somministrazione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

Prima della somministrazione sottocutanea, se la penna preriempita viene conservata in frigorifero, la penna preriempita deve essere lasciata a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima

dell'iniezione, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente. La penna non deve essere riscaldata utilizzando un forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Dopo 28 giorni dalla prima apertura, la soluzione non utilizzata deve essere gettata.

GONAL-f 300 UI/0,48 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/033

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 450 UI/0,72 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa\* in 0,72 mL di soluzione.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

## Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione multidose di GONAL-f e dosaggi equivalenti della formulazione monodose.

### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

### Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

### *Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

### *Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può

ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

### Popolazioni particolari

#### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

#### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita GONAL-f con cartuccia multidose è destinata a più iniezioni, i pazienti devono ricevere chiare istruzioni per evitare l'uso scorretto della presentazione multidose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso".

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alle dosi di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Trattamento nelle donne

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

###### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

###### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

###### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

###### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

###### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

###### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

##### Trattamento negli uomini

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

## Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p< 0,05).

## Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polossamero 188  
Saccarosio  
Metionina  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
m-Cresolo  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C. Il paziente deve trascrivere sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi. Il prodotto deve essere eliminato qualora non sia stato utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto in uso, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 0,72 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

Confezione da 1 penna preriempita e 12 aghi da utilizzare con la penna per la somministrazione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

Prima della somministrazione sottocutanea, se la penna preriempita viene conservata in frigorifero, la penna preriempita deve essere lasciata a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima

dell'iniezione, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente. La penna non deve essere riscaldata utilizzando un forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Dopo 28 giorni dalla prima apertura, la soluzione non utilizzata deve essere gettata.

GONAL-f 450 UI/0,72 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/034

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-f 900 UI/1,44 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa\* in 1,44 mL di soluzione.

\* ormone follicolostimolante ricombinante umano (*recombinant human Follicle Stimulating Hormone*, r-hFSH) prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

#### Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GONAL-f deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Ai pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

## Posologia

La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento devono essere personalizzati per ottimizzare lo sviluppo follicolare e per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione multidose di GONAL-f e dosaggi equivalenti della formulazione monodose.

### Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

Il trattamento con GONAL-f può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale.

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato prevedeva iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che potevano essere aumentate, se necessario, preferibilmente di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o preferibilmente 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

La dose iniziale può essere adattata in modo graduale: (a) meno di 75 UI al giorno se in base al profilo clinico della paziente (età, indice di massa corporea, riserva ovarica) si prevede una risposta ovarica eccessiva in termini di numero di follicoli; oppure (b) più di 75 UI e fino a un massimo di 150 UI al giorno se si prevede una bassa risposta ovarica.

La risposta della paziente deve essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni.

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose giornaliera non deve superare 225 UI di FSH.

Se si ottiene una risposta ovarica eccessiva secondo la valutazione del medico, si deve interrompere il trattamento con GONAL-f e rinunciare alla somministrazione di hCG (vedere paragrafo 4.4). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (*recombinant human choriogonadotropin* alfa, r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

### Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita

Negli studi registrativi, il regime comunemente adottato nella superovulazione prevedeva la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Nella pratica clinica, la dose iniziale è in genere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche della paziente, quali marcatori della riserva ovarica, età, indice di massa corporea e, se pertinente, una precedente risposta ovarica alla stimolazione ovarica.

### *Dose iniziale*

Se si prevede una bassa risposta ovarica, la dose iniziale può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno. Al contrario, se si prevede una risposta ovarica eccessiva, la dose iniziale può essere ridotta a meno di 150 UI.

La risposta della paziente deve continuare a essere attentamente monitorata misurando le dimensioni e il numero dei follicoli mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni, fino a raggiungere un adeguato sviluppo follicolare.

GONAL-f può essere somministrato da solo o, per prevenire la luteinizzazione prematura, in associazione con un agonista o un antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

### *Aggiustamenti della dose*

Se la paziente non risponde adeguatamente (risposta ovarica bassa o eccessiva), la prosecuzione di quel ciclo di trattamento deve essere valutata e gestita secondo lo standard di cura del medico. In caso di bassa risposta, la dose massima giornaliera non deve superare 450 UI di FSH.

### *Maturazione follicolare finale*

Una volta ottenuta la risposta ovarica ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 UI a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione per indurre la maturazione follicolare finale.

### *Donne con insufficienza di LH ed FSH severa*

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75-150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

### *Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

GONAL-f deve essere somministrato ad una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può

ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

### Popolazioni particolari

#### Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di GONAL-f nei pazienti anziani non sono state stabilite.

#### Compromissione renale o epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di GONAL-f nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di GONAL-f nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

GONAL-f è destinato all'uso sottocutaneo. L'iniezione va effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

L'autosomministrazione di GONAL-f deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Poiché la penna preriempita GONAL-f con cartuccia multidose è destinata a più iniezioni, i pazienti devono ricevere chiare istruzioni per evitare l'uso scorretto della presentazione multidose.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso".

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

GONAL-f non deve essere usato quando non può essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza
- in caso di insufficienza testicolare primaria

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Raccomandazioni generali

GONAL-f è una potente gonadotropina in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e deve essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

La terapia con gonadotropine richiede un certo impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di GONAL-f prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, e in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, in altri eccessiva. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

### Porfiria

I pazienti affetti da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllati durante il trattamento con GONAL-f. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

### Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

Le pazienti che si sottopongono a stimolazione della crescita follicolare come trattamento dell'infertilità anovulatoria o per tecniche di riproduzione assistita, possono sviluppare ingrossamento ovarico o iperstimolazione. L'aderenza alle dosi di GONAL-f raccomandata, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia minimizzeranno l'incidenza di tali eventi. Per l'interpretazione esatta degli indici dello sviluppo e della maturazione follicolare, il medico deve essere specializzato nella loro interpretazione.

Negli studi clinici si manifestava un incremento della sensibilità ovarica al GONAL-f quando veniva somministrato in associazione a lutropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

Non è stata eseguita una comparazione diretta tra GONAL-f /LH e gonadotropina umana menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG). Un confronto eseguito su dati storici indica che il tasso di ovulazione ottenuto con GONAL-f/LH sia simile a quello ottenuto con hMG.

### Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

Al contrario dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi severi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, guadagno ponderale, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emocoagulazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di GONAL-f può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Nella ART, l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può evitare il verificarsi di iperstimolazione.

La OHSS lieve o moderata regredisce in genere spontaneamente. Se si verifica una OHSS severa si raccomanda di sospendere il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, ricoverare la paziente e iniziare la terapia appropriata.

#### Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggior parte dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Nelle pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita il rischio di gravidanze multiple è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Prima di iniziare il trattamento le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple.

#### Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione o per le ART rispetto a quanto avviene dopo un concepimento naturale.

#### Gravidanze ectopiche

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le ART è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

#### Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

### Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

### Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di comparsa di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

### Trattamento negli uomini

Tassi endogeni elevati di FSH sono indicativi di insufficienza testicolare primitiva. Tali pazienti non rispondono alla terapia con GONAL-f/ hCG. GONAL-f non deve essere utilizzato quando non è possibile ottenere una risposta efficace.

Nell'ambito della valutazione della risposta, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Contenuto di sodio

GONAL-f contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di GONAL-f con altri medicinali stimolanti l'ovulazione (es. hCG, clomifene citrato) può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre la co-somministrazione di un medicinale GnRH agonista o antagonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento della dose di GONAL-f necessaria per ottenere una adeguata risposta ovarica. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali durante la terapia con GONAL-f.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di GONAL-f durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte (meno di 300 gravidanze esposte) indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

### Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione).

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS severa non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Trattamento nelle donne

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

###### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

###### Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia (sia in associazione, sia indipendente dalla OHSS)

###### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

###### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

###### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS severa (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS severa

###### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

##### Trattamento negli uomini

###### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a severe, comprendenti reazioni anafilattiche e shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a GONAL-f, tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA05.

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

## Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

Negli studi clinici le pazienti con severa insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Negli studi clinici comparativi tra r-hFSH (follitropina alfa) e FSH urinario nell'ART (vedere tabella in basso) e nell'induzione dell'ovulazione, GONAL-f è risultato più potente dell'FSH urinario in termini di dose totale più bassa e di periodo di trattamento più breve necessari per ottenere la maturazione follicolare.

Nell'ART, rispetto all'FSH urinario, l'impiego di GONAL-f a una dose totale più bassa e con un periodo di trattamento più breve, ha consentito il recupero di un numero più elevato di ovociti.

Tabella: Risultati dello studio GF 8407 (studio clinico randomizzato a gruppi paralleli comparativo sull'efficacia e la sicurezza di GONAL-f e del FSH urinario nelle tecniche di riproduzione assistita)

	<b>GONAL-f (n=130)</b>	<b>FSH urinario (n=116)</b>
Numero di ovociti recuperati	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Giorni di stimolazione di FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale di FSH (numero di fiale di FSH da 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessità di incremento della dose (%)	56,2	85,3

Le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative per tutti i parametri elencati (p < 0,05).

## Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

Negli uomini con deficit di FSH, GONAL-f, somministrato in associazione con hCG per almeno 4 mesi, induce la spermatogenesi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

#### Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità, oltre a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo RCP.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di follitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/die) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità con fecondità ridotta.

Somministrata a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/kg/die) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con gonadotropina menopausale (hMG) di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-f non è indicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polossamero 188  
Saccarosio  
Metionina  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
m-Cresolo  
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C. Il paziente deve trascrivere sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi. Il prodotto deve essere eliminato qualora non sia stato utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto in uso, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 1,44 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

Confezione da 1 penna preriempita e 20 aghi da utilizzare con la penna per la somministrazione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

Prima della somministrazione sottocutanea, se la penna preriempita viene conservata in frigorifero, la penna preriempita deve essere lasciata a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima

dell'iniezione, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente. La penna non deve essere riscaldata utilizzando un forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Dopo 28 giorni dalla prima apertura, la soluzione non utilizzata deve essere gettata.

GONAL-f 900 UI/1,44 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/035

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE  
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Merck Serono S.A.  
Succursale d'Aubonne  
Zone Industrielle de l'Ouriettaz  
1170 Aubonne  
Svizzera

oppure

Merck S.L.  
C/Batanes 1  
28770 Tres Cantos (Madrid)  
Spagna

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A  
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)  
70026 Modugno (BA)  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**GONAL-f 75 UI, SCATOLA DA 1, 5, 10 FLACONCINI E 1, 5, 10 SIRINGHE PRERIEMPITE**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
follitropina alfa

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 5,5 microgrammi di follitropina alfa, equivalenti a 75 UI. Ogni mL della soluzione ricostituita contiene 75 UI.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, metionina, polisorbato 20, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH) e sodio idrossido (per aggiustamento del pH).

Solvente per soluzione iniettabile: acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.  
1 siringa preriempita da 1 mL di solvente.

5 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.  
5 siringhe preriempite da 1 mL di solvente.

10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.  
10 siringhe preriempite da 1 mL di solvente.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/025 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile  
1 siringa preriempita di solvente

EU/1/95/001/026 5 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile  
5 siringhe preriempite di solvente

EU/1/95/001/027 10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile  
10 siringhe preriempite di solvente

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto  
Lotto di solvente

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 75 ui

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 75 UI, ETICHETTA DEL FLAONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 75 UI polvere per soluzione iniettabile  
follitropina alfa  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

75 UI

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-F 75 UI, ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per polvere per soluzione iniettabile per GONAL-f  
acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL/siringa preriempita

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, SCATOLA DA 1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile  
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino multidose contiene 87 microgrammi di follitropina alfa, equivalenti a 1 200 UI. Ogni mL della soluzione ricostituita contiene 600 UI.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH) e sodio idrossido (per aggiustamento del pH).  
Solvente per soluzione iniettabile: acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%.  
La protezione dell'ago della siringa preriempita contiene lattice.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.  
1 siringa preriempita da 2 mL di solvente.  
15 siringhe monouso per la somministrazione graduate in unità di FSH.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per iniezioni multiple.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

La siringa fornita, preriempita di solvente, deve essere utilizzata solo per la ricostituzione.  
Il flaconcino ricostituito deve essere usato da un solo paziente.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare. Conservare nel contenitore originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata dopo 28 giorni.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/021 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile  
1 siringa preriempita di solvente  
15 siringhe monouso

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto  
Lotto di solvente

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 1050 ui

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ETICHETTA DEL FLAONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL polvere per soluzione iniettabile  
follitropina alfa  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. DATA DELLA RICOSTITUZIONE**

Data:

**5. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**6. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1200 UI/flaconcino

**7. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per l'utilizzo con GONAL-f 1050 UI/1,75 mL  
acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 mL/siringa preriempita

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****GONAL-f 450 UI/0,75 ML, SCATOLA DA 1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 450 UI/0,75 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile  
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino multidose contiene 44 microgrammi di follitropina alfa, equivalenti a 600 UI. Ogni mL della soluzione ricostituita contiene 600 UI.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH) e sodio idrossido (per aggiustamento del pH).  
Solvente per soluzione iniettabile: acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%.  
La protezione dell'ago della siringa preriempita contiene lattice.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.  
1 siringa preriempita da 1 mL di solvente.  
6 siringhe monouso per la somministrazione graduate in unità di FSH.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per iniezioni multiple.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

La siringa fornita, preriempita di solvente, deve essere utilizzata solo per la ricostituzione.  
Il flaconcino ricostituito deve essere usato da un solo paziente.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare. Conservare nel contenitore originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata dopo 28 giorni.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/031 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile  
1 siringa preriempita di solvente  
6 siringhe monouso

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto  
Lotto di solvente

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 450 ui

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ETICHETTA DEL FLAONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 450 UI/0,75 mL polvere per soluzione iniettabile  
follitropina alfa  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. DATA DELLA RICOSTITUZIONE**

Data:

**5. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**6. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

600 UI/flaconcino

**7. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per l'utilizzo con GONAL-f 450 UI/0,75 mL  
acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL/siringa preriempita

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****GONAL-f 150 UI/0,24 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 150 UI/0,24 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita multidose contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa in 0,24 mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m-cresolo, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH), sodio idrossido (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita.  
1 penna preriempita multidose  
4 aghi per iniezione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e in seguito deve essere gettato.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/036 soluzione iniettabile in penna preriempita  
4 aghi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 150 ui/0,25 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

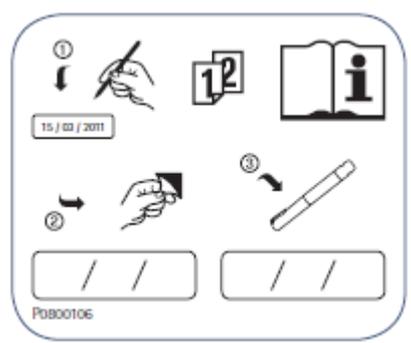
**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA**

**PENNA DI GONAL-F 150 UI/0,24 ML, ADESIVO**

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL-f 150 UI/0,24 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 150 UI/0,24 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

150 UI/0,24 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****GONAL-f 300 UI/0,48 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 300 UI/0,48 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita multidose contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,48 mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m-cresolo, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH), sodio idrossido (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita.  
1 penna preriempita multidose  
8 aghi per iniezione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e in seguito deve essere gettato.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/033 soluzione iniettabile in penna preriempita  
8 aghi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 300 ui/0,48 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

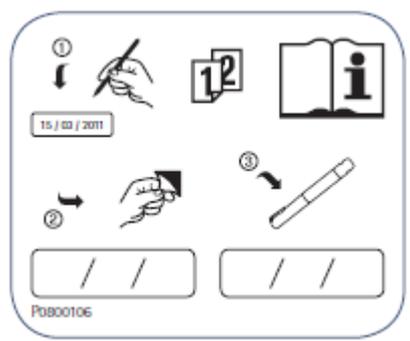
**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA**

**PENNA DI GONAL-F 300 UI/0,48 ML, ADESIVO**

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL-f 300 UI/0,48 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 300 UI/0,48 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

300 UI/0,48 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****GONAL-f 450 UI/0,72 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 450 UI/0,72 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita multidose contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,72 mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH), m-cresolo, sodio idrossido (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita.  
1 penna preriempita multidose  
12 aghi per iniezione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e in seguito deve essere gettato.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/034 soluzione iniettabile in penna preriempita  
12 aghi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 450 ui/0,72 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

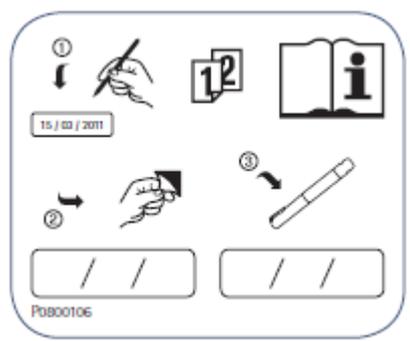
**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA**

**PENNA DI GONAL-F 450 UI/0,72 ML, ADESIVO**

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL-f 450 UI/0,72 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 450 UI/0,72 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

450 UI/0,72 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****GONAL-f 900 UI/1,44 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-f 900 UI/1,44 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita multidose contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,44 mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH), m-cresolo, sodio idrossido (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita.  
1 penna preriempita multidose  
20 aghi per iniezione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e in seguito deve essere gettato.

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/035 soluzione iniettabile in penna preriempita  
20 aghi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal-f 900 ui/1,44 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

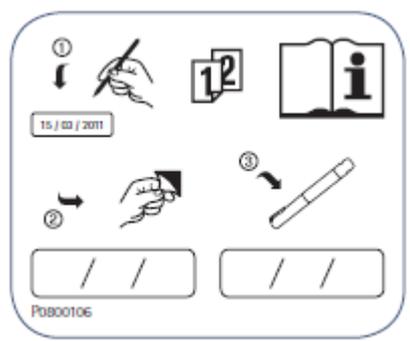
**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA**

**PENNA DI GONAL-F 900 UI/1,44 ML, ADESIVO**

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL-f 900 UI/1,44 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL-f 900 UI/1,44 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
follitropina alfa  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

900 UI/1,44 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Come preparare e usare GONAL-f polvere e solvente

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come usare GONAL-f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come usare il medicinale**

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea).
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come iniettare GONAL-f prima che possa effettuare l'iniezione da solo.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le istruzioni alla fine del presente foglio illustrativo "Come preparare e usare la polvere e la soluzione di GONAL-f".

#### **Quale dose utilizzare**

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

#### **Donne**

##### **Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

##### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

#### **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).

- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare GONAL-f**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Il medicinale deve essere somministrato subito dopo la preparazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

GONAL-f non deve essere somministrato in miscela con altri medicinali nella stessa preparazione iniettabile, con l'eccezione della lutropina alfa. Gli studi hanno mostrato che questi due medicinali possono essere miscelati e iniettati insieme, senza che uno dei due venga in qualche modo alterato.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene GONAL-f**

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ogni flaconcino contiene 5,5 microgrammi di follitropina alfa.
- Dopo la preparazione della soluzione iniettabile finale, ogni millilitro di soluzione contiene 75 UI (5,5 microgrammi) di follitropina alfa.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, metionina, polisorbato 20, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH.
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione**

- GONAL-f si presenta come polvere e solvente che vengono utilizzati per preparare una soluzione iniettabile.
- La polvere è un pellet bianco in un flaconcino di vetro.
- Il solvente è un liquido limpido incolore in siringhe preriempite contenenti 1 mL ciascuna.
- GONAL-f è fornito in confezioni da 1, 5, 10 flaconcini di polvere con il corrispondente numero di siringhe preriempite di solvente. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### **Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## COME PREPARARE E USARE GONAL-f POLVERE E SOLVENTE

- Questo paragrafo descrive la preparazione e l'uso di GONAL-f polvere e solvente.
- Prima di iniziare la preparazione, legga per intero queste istruzioni.
- Pratichi l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

### 1. Lavarsi le mani e cercare una superficie pulita

- È importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Sono posti adatti un tavolo o il piano di lavoro della cucina puliti.

### 2. Preparare e disporre su una superficie tutto l'occorrente:

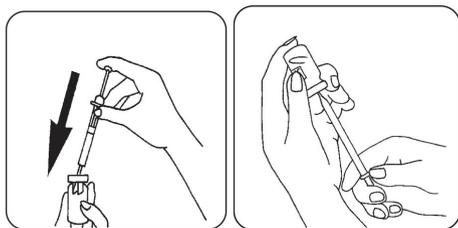
- 1 siringa preriempita contenente il solvente (il liquido limpido)
- 1 flaconcino contenente GONAL-f (la polvere bianca)
- 1 ago per la preparazione
- 1 ago sottile per l'iniezione sottocutanea

Non sono forniti nella confezione:

- 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool
- 1 contenitore per rifiuti taglienti

### 3. Preparare la soluzione

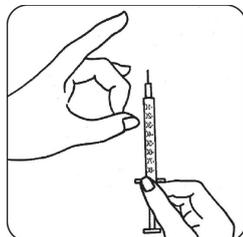
- Togliere la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino contenente la polvere e dalla siringa preriempita.
- Applicare l'ago per la preparazione alla siringa preriempita, inserirlo nel flaconcino di polvere e iniettare lentamente tutto il solvente. Rotolare gentilmente senza togliere la siringa. Non agitare.
- Controllare che la soluzione ottenuta sia limpida e priva di particelle.
- Capovolgere il flaconcino e riaspirare lentamente la soluzione nella siringa tirando lo stantuffo.
- Estrarre la siringa dal flaconcino e appoggiarla con cautela. Non toccare l'ago ed evitare che venga a contatto con una superficie qualsiasi.



(Se sono stati prescritti più flaconcini di GONAL-f, reiniettare lentamente la soluzione ottenuta in un altro flaconcino di polvere, fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconcini prescritto. Se le è stata prescritta lutropina alfa in aggiunta al GONAL-f, può miscelare insieme i due medicinali invece di iniettarli separatamente. Dopo aver dissolto la polvere di lutropina alfa, aspiri di nuovo la soluzione nella siringa e la reinietti nel flaconcino contenente GONAL-f. Una volta che la polvere si è sciolta, riaspiri la soluzione nella siringa. Controlli la presenza di eventuali particelle e non usi la soluzione se non è limpida. In 1 mL di solvente è possibile dissolvere fino a 3 contenitori di polvere).

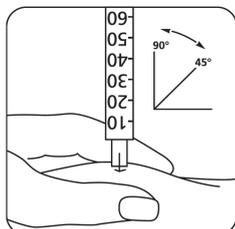
#### 4. Preparare la siringa per l'iniezione

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute.
- Eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto, e picchiettare leggermente finché le bolle d'aria si raccolgono in alto, quindi spingere leggermente lo stantuffo della siringa per espellere l'aria.



#### 5. Iniettare la dose

- Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono già avervi informati sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.
- Pulire l'area dell'iniezione con alcool con un movimento circolare.
- Tenere fermamente fra le dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo-freccia.
- Iniettare la soluzione sottocute premendo lentamente lo stantuffo come da istruzioni. Non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione.
- Rimuovere immediatamente l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.



#### 6. Dopo l'iniezione

Eliminazione degli oggetti usati: una volta terminata l'iniezione, gettare immediatamente gli aghi utilizzati ed i vetri vuoti in condizioni di sicurezza, preferibilmente nel contenitore per rifiuti taglienti. Deve essere eliminata qualsiasi soluzione non utilizzata.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### GONAL-f 1050 UI/1,75 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Come preparare e usare GONAL-f polvere e solvente

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio, alcol benzilico e lattice**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Una volta preparato con il solvente fornito, questo medicinale contiene 1,23 mg di alcol benzilico per dose da 75 UI, equivalente a 9,45 mg/mL. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La protezione dell'ago della siringa preriempita contenente il solvente per la ricostituzione contiene lattice (gomma naturale secca), che può causare gravi reazioni allergiche.

È disponibile una formulazione (GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile) senza alcol benzilico e lattice, nel caso in cui sia allergico a questi componenti.

### 3. Come usare GONAL-f

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### Come usare il medicinale

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La soluzione preparata può essere utilizzata per diverse iniezioni.
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come iniettare GONAL-f prima che possa effettuare l'iniezione da solo.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le istruzioni alla fine del presente foglio illustrativo "Come preparare e usare la polvere e la soluzione di GONAL-f".

#### Quale dose utilizzare

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI), l'unità di misura presente sulle siringhe per la somministrazione fornite nella confezione.

Se usa una siringa diversa, sulla quale sono riportati i millilitri (mL) anziché le UI, può ricavare la quantità corretta da iniettare, espressa in mL, dalla tabella seguente:

Dose da iniettare (UI)	Volume da iniettare (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

#### Donne

##### Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

## **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Disturbi della coagulazione del sangue").

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

#### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare GONAL-f**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

La soluzione preparata può essere conservata per un massimo di 28 giorni.

- Trascriva sul flaconcino di GONAL-f la data di preparazione della soluzione.
- Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare.
- Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usare la soluzione di GONAL-f rimasta nel flaconcino dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

La polvere di GONAL-f 1050 UI/1,75 mL non deve essere miscelata con altri medicinali nella stessa preparazione iniettabile.

La polvere di GONAL-f 1050 UI/1,75 mL non deve essere miscelata con altri contenitori di GONAL-f nello stesso flaconcino o siringa.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene GONAL-f**

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ogni flaconcino contiene 1 200 UI di follitropina alfa.
- Dopo la ricostituzione, 1,75 mL di soluzione contengono 1 050 UI (77 microgrammi) di follitropina alfa, e quindi ogni millilitro di soluzione contiene 600 UI (44 microgrammi).
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH.
- Il solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili e alcool benzilico.

### **Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione**

- GONAL-f si presenta come polvere e solvente che vengono utilizzati per preparare una soluzione iniettabile.
- La polvere è un pellet bianco in un flaconcino di vetro multidose.
- Il solvente è una soluzione limpida incolore in una siringa preriempita contenente 2 mL.
- GONAL-f è fornito in confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente e 15 siringhe monouso per la somministrazione graduate in Unità Internazionali (UI FSH).

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### **Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## COME PREPARARE E USARE GONAL-f POLVERE E SOLVENTE

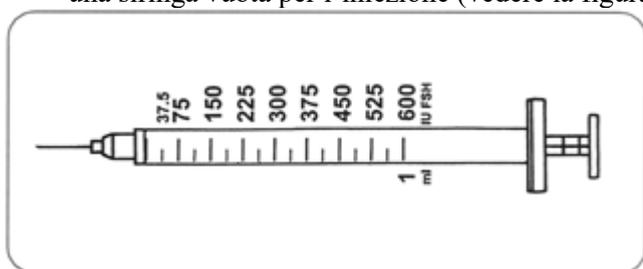
- Questo paragrafo descrive la preparazione e l'uso di GONAL-f polvere e solvente.
- Prima di iniziare, legga per intero queste istruzioni.
- Pratichi l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

### 1. Lavarsi le mani e cercare una superficie pulita

- È importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Sono posti adatti un tavolo o il piano di lavoro della cucina puliti.

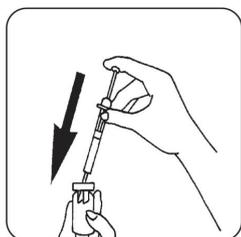
### 2. Preparare e disporre su una superficie tutto l'occorrente

- 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool
- la siringa preriempita contenente il solvente (il liquido limpido)
- il flaconcino contenente GONAL-f (la polvere bianca)
- una siringa vuota per l'iniezione (vedere la figura seguente)



### 3. Preparare la soluzione

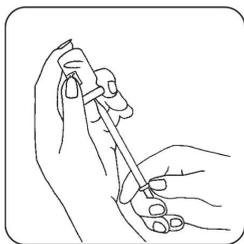
- Togliere le capsule di chiusura protettive dal flaconcino contenente la polvere e dalla siringa preriempita.
- Prendere la siringa preriempita, inserire l'ago nel flaconcino di polvere e iniettare lentamente tutto il solvente nel flaconcino contenente la polvere.
- Estrarre la siringa dal flaconcino ed eliminarla (coprirla con la capsula di chiusura protettiva per non ferirsi).
- Questo flaconcino contiene diverse dosi di GONAL-f. Dovrà tenerlo per diversi giorni e aspirare giornalmente solo la dose prescritta.



### 4. Preparare la siringa per l'iniezione

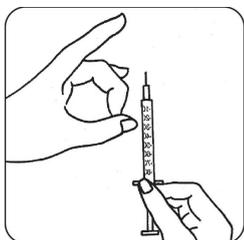
- Scuotere gentilmente il flaconcino contenente GONAL-f preparato alla voce 3, non agitare. Controllare che la soluzione sia limpida e non contenga particelle.
- Prendere la siringa per l'iniezione e riempirla d'aria tirando lo stantuffo fino alla dose corretta espressa in Unità Internazionali (UI FSH).
- Inserire l'ago nel flaconcino, capovolgere il flaconcino e iniettare l'aria nel flaconcino.

- Aspirare la dose di GONAL-f prescritta nella siringa per l'iniezione, tirando lo stantuffo fino alla dose corretta espressa in UI di FSH.



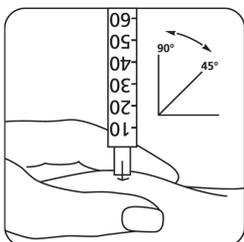
## 5. Eliminare le bolle d'aria

- Se si vedono bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare gentilmente la siringa finché tutta l'aria non si sarà raccolta in alto. Spingere lo stantuffo fino a quando le bolle non saranno espulse.



## 6. Iniettare la dose

- Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono averla già informata sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.
- Pulire l'area dell'iniezione con alcool con un movimento circolare.
- Tenere fermamente fra le dita la pelle e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo freccia.
- Iniettare la soluzione sottocute premendo lentamente lo stantuffo, come le è stato insegnato. Non iniettare in una vena. Prendere tutto il tempo necessario per iniettare tutta la soluzione.
- Rimuovere immediatamente l'ago e pulire la zona di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool operando un movimento circolare.



## **7. Dopo l'iniezione**

- Una volta terminata l'iniezione, gettare immediatamente le siringhe usate, con cautela, preferibilmente in un contenitore per rifiuti taglienti.
- Conservare il flaconcino di vetro contenente la soluzione preparata in un luogo sicuro. Potrebbe averne bisogno di nuovo. La soluzione preparata è destinata solo a lei e non deve essere data ad altri pazienti.
- Per le ulteriori iniezioni con la soluzione preparata di GONAL-f ripetere i passaggi da 4 a 7.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### GONAL-f 450 UI/0,75 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Come preparare e usare GONAL-f polvere e solvente

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio, alcol benzilico e lattice**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Una volta preparato con il solvente fornito, questo medicinale contiene 1,23 mg di alcol benzilico per dose da 75 UI, equivalente a 9,45 mg/mL. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La protezione dell'ago della siringa preriempita contenente il solvente per la ricostituzione contiene lattice (gomma naturale secca), che può causare gravi reazioni allergiche.

È disponibile una formulazione (GONAL-f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile) senza alcol benzilico e lattice, nel caso in cui sia allergico a questi componenti.

### 3. Come usare GONAL-f

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### Come usare il medicinale

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La soluzione preparata può essere utilizzata per diverse iniezioni.
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come iniettare GONAL-f prima che possa effettuare l'iniezione da solo.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le istruzioni alla fine del presente foglio illustrativo "Come preparare e usare la polvere e la soluzione di GONAL-f".

#### Quale dose utilizzare

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI), l'unità di misura presente sulle siringhe per la somministrazione fornite nella confezione.

Se usa una siringa diversa, sulla quale sono riportati i millilitri (mL) anziché le UI, può ricavare la quantità corretta da iniettare, espressa in mL, dalla tabella seguente:

Dose da iniettare (UI)	Volume da iniettare (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

#### Donne

##### Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

## **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Disturbi della coagulazione del sangue").

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

#### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare GONAL-f**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

La soluzione preparata può essere conservata per un massimo di 28 giorni.

- Trascriva sul flaconcino di GONAL-f la data di preparazione della soluzione.
- Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare.
- Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usare la soluzione di GONAL-f rimasta nel flaconcino dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

La polvere di GONAL-f 450 UI/0,75 mL non deve essere miscelata con altri medicinali nella stessa preparazione iniettabile.

La polvere di GONAL-f 450 UI/0,75 mL non deve essere miscelata con altri contenitori di GONAL-f nello stesso flaconcino o siringa.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene GONAL-f**

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ogni flaconcino contiene 600 UI di follitropina alfa.
- Dopo la ricostituzione, 0,75 mL di soluzione contengono 450 UI (33 microgrammi) di follitropina alfa, e quindi ogni millilitro di soluzione contiene 600 UI (44 microgrammi).
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH.
- Il solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili e alcool benzilico.

### **Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione**

- GONAL-f si presenta come polvere e solvente che vengono utilizzati per preparare una soluzione iniettabile.
- La polvere è un pellet bianco in un flaconcino di vetro multidose.
- Il solvente è una soluzione limpida incolore in una siringa preriempita contenente 1 mL.
- GONAL-f è fornito in confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente e 6 siringhe monouso per la somministrazione graduate in Unità Internazionali (UI FSH).

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### **Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## COME PREPARARE E USARE GONAL-f POLVERE E SOLVENTE

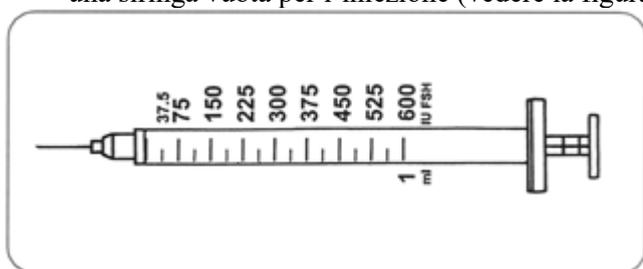
- Questo paragrafo descrive la preparazione e l'uso di GONAL-f polvere e solvente.
- Prima di iniziare, legga per intero queste istruzioni.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

### 1. Lavarsi le mani e cercare una superficie pulita

- È importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Sono posti adatti un tavolo o il piano di lavoro della cucina puliti.

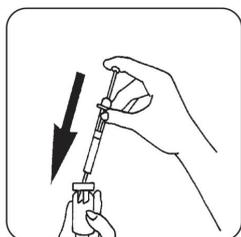
### 2. Preparare e disporre su una superficie tutto l'occorrente

- 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool
- la siringa preriempita contenente il solvente (il liquido limpido)
- il flaconcino contenente GONAL-f (la polvere bianca)
- una siringa vuota per l'iniezione (vedere la figura seguente)



### 3. Preparare la soluzione

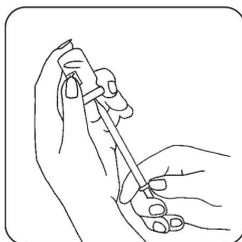
- Togliere le capsule di chiusura protettive dal flaconcino contenente la polvere e dalla siringa preriempita.
- Prendere la siringa preriempita, inserire l'ago nel flaconcino di polvere e iniettare lentamente tutto il solvente nel flaconcino contenente la polvere.
- Estrarre la siringa dal flaconcino ed eliminarla (coprirla con la capsula di chiusura protettiva per non ferirsi).
- Questo flaconcino contiene diverse dosi di GONAL-f. Dovrà tenerlo per diversi giorni e aspirare giornalmente solo la dose prescritta.



### 4. Preparare la siringa per l'iniezione

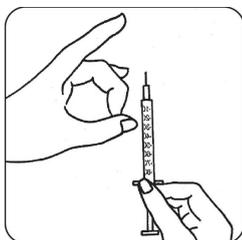
- Scuotere gentilmente il flaconcino contenente GONAL-f preparato alla voce 3, non agitare. Controllare che la soluzione sia limpida e non contenga particelle.
- Prendere la siringa per l'iniezione e riempirla d'aria tirando lo stantuffo fino alla dose corretta espressa in Unità Internazionali (UI FSH).
- Inserire l'ago nel flaconcino, capovolgere il flaconcino e iniettare l'aria nel flaconcino.

- Aspirare la dose di GONAL-f prescritta nella siringa per l'iniezione, tirando lo stantuffo fino alla dose corretta espressa in UI di FSH.



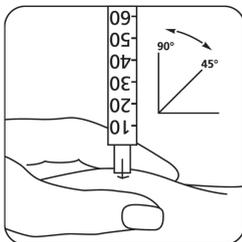
## 5. Eliminare le bolle d'aria

- Se si vedono bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare gentilmente la siringa finché tutta l'aria non si sarà raccolta in alto. Spingere lo stantuffo fino a quando le bolle non saranno espulse.



## 6. Iniettare la dose

- Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono averla già informata sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.
- Pulire l'area dell'iniezione con alcool con un movimento circolare.
- Tenere fermamente fra le dita la pelle e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo freccia.
- Iniettare la soluzione sottocute premendo lentamente lo stantuffo, come le è stato insegnato. Non iniettare in una vena. Prendere tutto il tempo necessario per iniettare tutta la soluzione.
- Rimuovere immediatamente l'ago e pulire la zona di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool operando un movimento circolare.



## **7. Dopo l'iniezione**

- Una volta terminata l'iniezione, gettare immediatamente le siringhe usate, con cautela, preferibilmente in un contenitore per rifiuti taglienti.
- Conservare il flaconcino di vetro contenente la soluzione preparata in un luogo sicuro. Potrebbe averne bisogno di nuovo. La soluzione preparata è destinata solo a lei e non deve essere data ad altri pazienti.
- Per le ulteriori iniezioni con la soluzione preparata di GONAL-f ripetere i passaggi da 4 a 7.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### GONAL-f 150 UI/0,24 mL soluzione iniettabile in penna preriempita follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come usare GONAL-f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come usare il medicinale**

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La penna preriempita può essere utilizzata per diverse iniezioni.
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita GONAL-f per iniettare il medicinale.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le "Istruzioni per l'uso".

#### **Quale dose utilizzare**

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

#### **Donne**

##### **Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

##### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

#### **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).

- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare GONAL-f

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della cartuccia o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e deve essere eliminato se non utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Trascriva sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo. A questo scopo, con le "Istruzioni per l'uso" è fornito un apposito adesivo.

- Una volta aperta, la penna deve essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C).
- Non usare il medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene GONAL-f

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose contiene 150 UI (11 microgrammi) di follitropina alfa in 0,24 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m-cresolo, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione

- GONAL-f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
- È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 4 aghi monouso.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### Produttore

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## Istruzioni per l'uso

*GONAL-f 150 IU- PEN>*  
**GONAL-f PENNA PRERIEMPITA 150 UI/0,24 mL**  
Soluzione iniettabile in penna preriem-pita  
Follitropina alfa

### Indice

---

Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

Come usare il diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

Acquisire familiarità con la penna preriem-pita GONAL-f

**Passaggio 1** Preparare l'occorrente

**Passaggio 2** Prepararsi per l'iniezione

**Passaggio 3** Collegare l'ago

**Passaggio 4** Impostare la dose

**Passaggio 5** Iniettare la dose

**Passaggio 6** Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

**Passaggio 7** Dopo l'iniezione

**Passaggio 8** Conservare la penna preriem-pita GONAL-f

Diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

### Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

---

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriem-pita GONAL-f.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriem-pita GONAL-f è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriem-pita GONAL-f solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriem-pite GONAL-f le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.
- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.
- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:

- a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

**Non** riutilizzi gli aghi.

**Non** condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

**Non** usi la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

### **Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f**

All'ultima pagina è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella colonna seguente "**Quantità da iniettare**" (colonna 6).

Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento:

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna  <small>150 UI/0,24 mL</small>	5 Dose presc ritta	6      7      8 Finestra di controllo della dose		
					Quantità da iniettare	Quantità da selezionare per la seconda iniezione  	
#1	10/06	07:00	150 UI	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#2	11/06/	07:00	150 UI	100	100	<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input checked="" type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità ..50.....con una penna nuova
#2	11/06	07:00	150 UI	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

## Acquisire familiarità con la penna preriempita GONAL-f



\*Solo a scopo illustrativo.

\*\*I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose** e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

### Passaggio 1 Preparare l'occorrente

1.1 Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

**Non** usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.

1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):

- Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).

1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).

1.5 Prelevare la penna preriempita GONAL-f dalla confezione con una mano.

**Non** usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia GONAL-f.

1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

**Non** usare la penna preriempita GONAL-f se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

## Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

---

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
- 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.

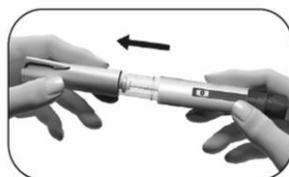


Fig. 7

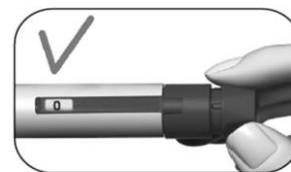


Fig. 8

- Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.
- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

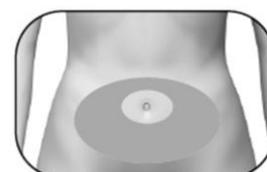


Fig. 9

**Non** toccare o coprire la pelle appena pulita.

## Passaggio 3 Collegare l'ago

---

**Importante:** accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione. L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).
- 3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).



Fig. 10



Fig. 11

**Non** utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

- 3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita GONAL-f fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

**Non** stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

**Non** gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita GONAL-f con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna verde (Figura 16).

**Non** rimettere la protezione interna verde dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

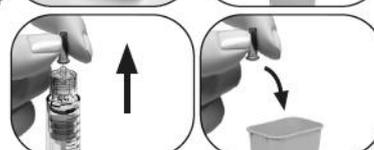


Fig. 15

Fig. 16

Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	<p>Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al <b>Passaggio 4 Impostare la dose.</b></li> <li>• Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti <b>alla pagina seguente</b> per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.</li> </ul>
Riutilizzo una penna	<p>NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al <b>Passaggio 4 Impostare la dose.</b></p>

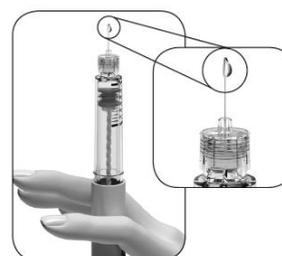
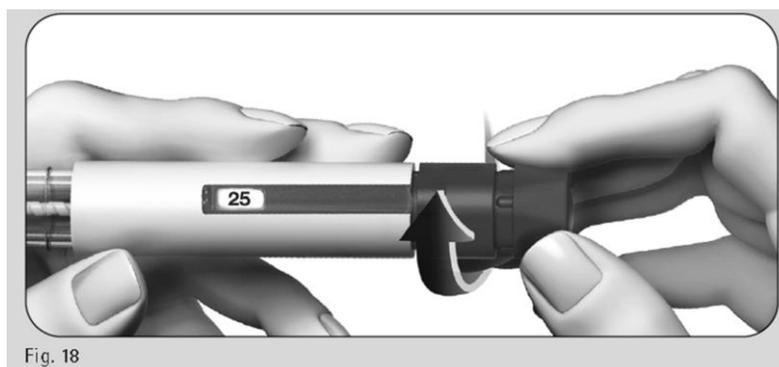


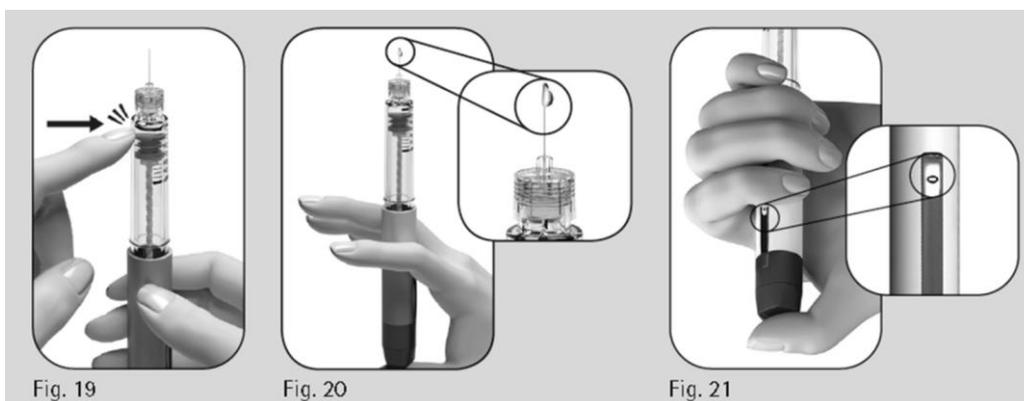
Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:

---



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la finestra di controllo della dose non **indica “25”** (Figura 18).
  - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
3. Picchiare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19)
4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
5. Controllare che la **finestra di controllo della dose indichi “0”** (Figura 21).
6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.

In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

#### **Passaggio 4 Impostare la dose**

---

**Nota:** La penna contiene 150 UI di follitropina alfa. La dose singola massima che si può impostare con la penna da 150 UI è 150 UI. La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

- 4.1. Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
  - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

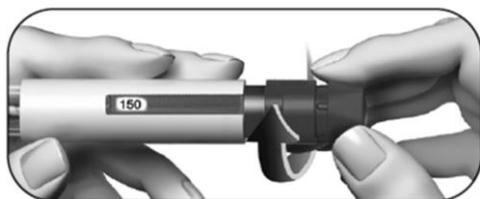


Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

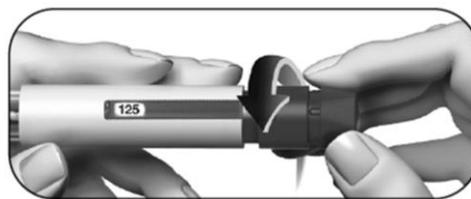


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

**4.2.** Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi l'**intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

### Passaggio 5 Iniettare la dose

**Importante:** iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

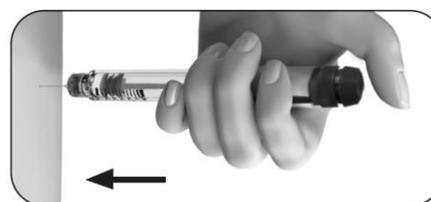


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose.

**Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

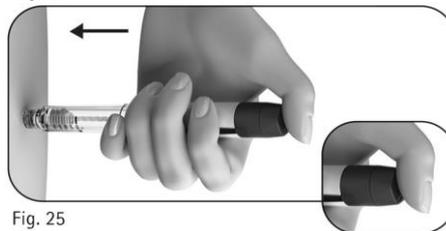


Fig. 25

**Nota:** quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.



Fig. 26

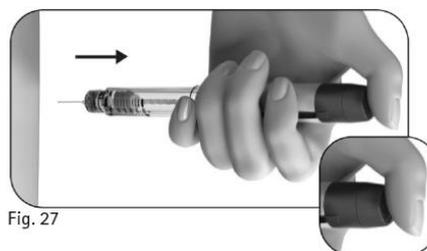


Fig. 27

**Non** rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

### Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preriempita GONAL-f con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).



Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31). Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.
- Non** riutilizzare o condividere un ago già usato.



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

## Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
- Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).
- Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente.
- Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita GONAL-f è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.



Fig. 32

- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
- La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).



Fig. 33

Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.

## Passaggio 8 Conservare la penna preriempita GONAL-f

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).
- 8.2 Conservare la penna con il cappuccio inserito in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.
- 8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

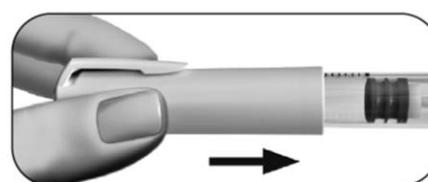


Fig. 34

**Non** conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

**Non** riutilizzare la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

## Diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>[50 UI/0,24 ml]</small>	5 Dose prescritta	6      7      8 Finestra di controllo della dose	
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il: {MM/AAAA}.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### GONAL-f 300 UI/0,48 mL soluzione iniettabile in penna preriempita follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come usare GONAL-f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come usare il medicinale**

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La penna preriempita può essere utilizzata per diverse iniezioni.
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita GONAL-f per iniettare il medicinale.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le "Istruzioni per l'uso".

#### **Quale dose utilizzare**

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

#### **Donne**

##### **Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

##### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

#### **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).

- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare GONAL-f

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della cartuccia o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e deve essere eliminato se non utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Trascriva sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo. A questo scopo, con le "Istruzioni per l'uso" è fornito un apposito adesivo.

- Una volta aperta, la penna deve essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C).
- Non usare il medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene GONAL-f

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose contiene 300 UI (22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,48 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m-cresolo, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione

- GONAL-f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
- È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 8 aghi monouso.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### Produttore

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## Istruzioni per l'uso

### GONAL-f PENNA PRERIEMPITA 300 UI /0,48 mL Soluzione iniettabile in penna preriem-pita Follitropina alfa

#### Indice

---

Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

Come usare il diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

Acquisire familiarità con la penna preriem-pita GONAL-f

**Passaggio 1** Preparare l'occorrente

**Passaggio 2** Prepararsi per l'iniezione

**Passaggio 3** Collegare l'ago

**Passaggio 4** Impostare la dose

**Passaggio 5** Iniettare la dose

**Passaggio 6** Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

**Passaggio 7** Dopo l'iniezione

**Passaggio 8** Conservare la penna preriem-pita GONAL-f

Diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

#### Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

---

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriem-pita GONAL-f.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriem-pita GONAL-f è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriem-pita GONAL-f solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriem-pite GONAL-f le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.
- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.
- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:
  - a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

**Non** riutilizzi gli aghi.

**Non** condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

**Non** usi la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

### **Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f**

All'ultima pagina è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella colonna seguente "**Quantità da iniettare**" (colonna 6).

Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento:

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>500 UI/0.48 mL</small>	5 Dose prescritta	6 7 8 Finestra di controllo della dose	
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione
#1	10/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa <input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#2	11/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa <input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#3	12/06/	07:00	300 UI	125	125	<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa <input checked="" type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità ....75.....con una penna nuova
#3	12/06	07:00	300 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa <input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

## Acquisire familiarità con la penna preriempita GONAL-f



\*Solo a scopo illustrativo.

\*\*I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose** e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

### Passaggio 1 Preparare l'occorrente

1.1 Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

**Non** usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.

1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):

- Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).

1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).

1.5 Prelevare la penna preriempita GONAL-f dalla confezione con una mano.

**Non** usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia GONAL-f.

1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

**Non** usare la penna preriempita GONAL-f se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

## Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

---

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
- 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.

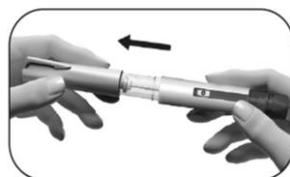


Fig. 7

**Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.

- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

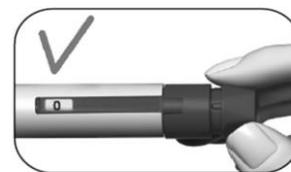


Fig. 8

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

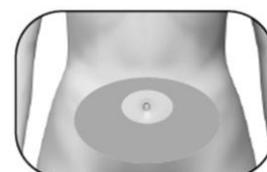


Fig. 9

**Non** toccare o coprire la pelle appena pulita.

## Passaggio 3 Collegare l'ago

---

**Importante:** accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione. L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).
- 3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).



Fig. 10



Fig. 11

**Non** utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

- 3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita GONAL-f fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

**Non** stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

**Non** gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita GONAL-f con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna verde (Figura 16).

**Non** rimettere la protezione interna verde dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

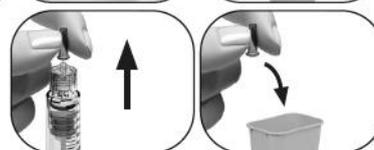
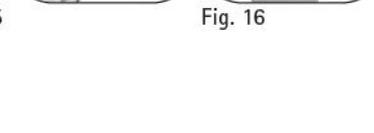


Fig. 15

Fig. 16



Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	<p>Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al <b>Passaggio 4 Impostare la dose.</b></li> <li>• Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti <b>alla pagina seguente</b> per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.</li> </ul>
Riutilizzo una penna	<p>NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al <b>Passaggio 4 Impostare la dose.</b></p>

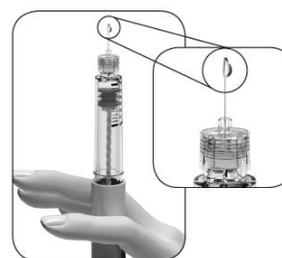
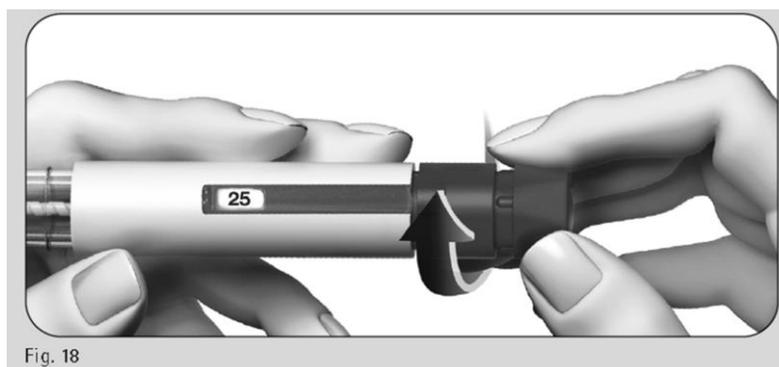


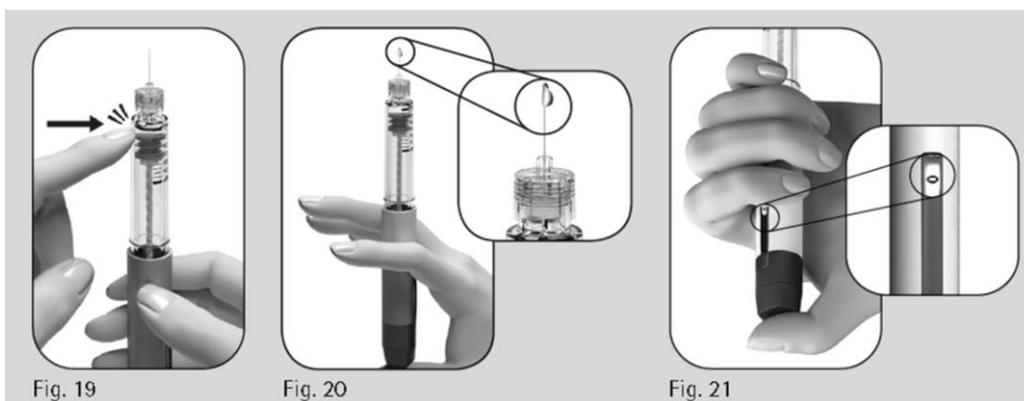
Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:

---



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la finestra di controllo della dose non **indica “25”** (Figura 18).
  - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
3. Picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19)
4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
5. Controllare che la **finestra di controllo della dose indichi “0”** (Figura 21).
6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.

In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

#### **Passaggio 4 Impostare la dose**

---

**Nota:** La penna contiene 300 UI di follitropina alfa. La dose singola massima che si può impostare con la penna da 300 UI è 300 UI. La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

- 4.1. Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
  - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

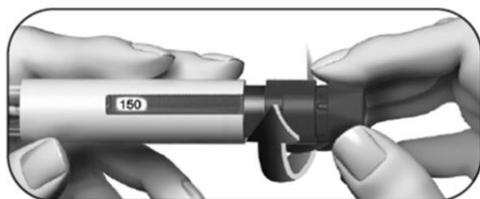


Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

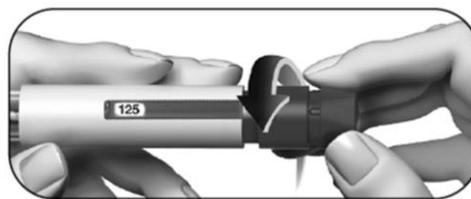


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

**4.2.** Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi l'**intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

### Passaggio 5 Iniettare la dose

**Importante:** iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

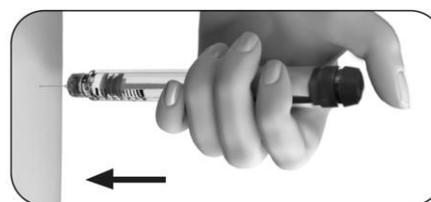


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose.

**Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

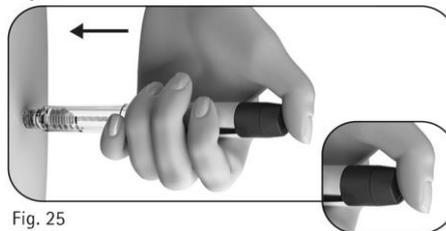


Fig. 25

**Nota:** quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.



Fig. 26

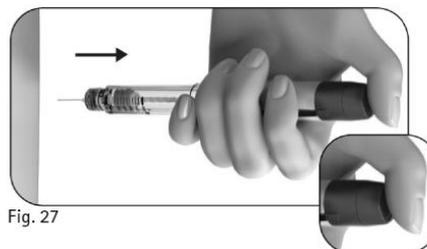


Fig. 27

**Non** rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

### Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preriempita GONAL-f con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).



Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31). Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.
- Non** riutilizzare o condividere un ago già usato.



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

## Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
- Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).
- Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente.
- Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita GONAL-f è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.
- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
- La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).
- Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.



Fig. 32



Fig. 33

## Passaggio 8 Conservare la penna preriempita GONAL-f

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).
- 8.2 Conservare la penna con il cappuccio inserito in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.
- 8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

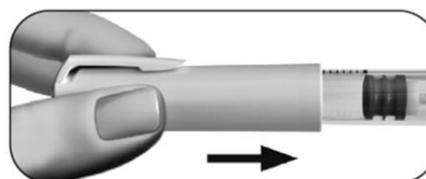


Fig. 34

**Non** conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

**Non** riutilizzare la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

## Diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>300 UI/0,48 ml</small>	5 Dose prescritta	6      7      8 Finestra di controllo della dose	
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il: {MM/AAAA}.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### GONAL-f 450 UI/0,72 mL soluzione iniettabile in penna preriempita follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato “follitropina alfa”. La follitropina alfa è un “ormone follicolostimolante” (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati “gonadotropine”. Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato “clomifene citrato”.
- insieme a un altro medicinale chiamato “lutropina alfa” (“ormone luteinizzante” o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la “fecondazione *in vitro*”, il “trasferimento intratubarico di gameti” o il “trasferimento intratubarico di zigoti”.

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato “gonadotropina corionica umana” (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come usare GONAL-f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come usare il medicinale**

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La penna preriempita può essere utilizzata per diverse iniezioni.
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita GONAL-f per iniettare il medicinale.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le "Istruzioni per l'uso".

#### **Quale dose utilizzare**

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

#### **Donne**

##### **Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

##### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

#### **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).

- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare GONAL-f**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della cartuccia o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e deve essere eliminato se non utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Trascriva sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo. A questo scopo, con le "Istruzioni per l'uso" è fornito un apposito adesivo.

- Una volta aperta, la penna deve essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C).
- Non usare il medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene GONAL-f**

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose contiene 450 UI (33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,72 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m-cresolo, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione**

- GONAL-f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
- È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 12 aghi monouso.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### **Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## Istruzioni per l'uso

### GONAL-f PENNA PRERIEMPITA 450 UI/0,72 mL Soluzione iniettabile in penna preriem-pita Follitropina alfa

#### Indice

---

- Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f
- Come usare il diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f
- Acquisire familiarità con la penna preriem-pita GONAL-f
- Passaggio 1** Preparare l'occorrente
- Passaggio 2** Prepararsi per l'iniezione
- Passaggio 3** Collegare l'ago
- Passaggio 4** Impostare la dose
- Passaggio 5** Iniettare la dose
- Passaggio 6** Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione
- Passaggio 7** Dopo l'iniezione
- Passaggio 8** Conservare la penna preriem-pita GONAL-f
- Diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

#### Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

---

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriem-pita GONAL-f.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriem-pita GONAL-f è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriem-pita GONAL-f solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriem-pite GONAL-f le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.
- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.
- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:
  - a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).
  - b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).
  - c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

**Non** riutilizzi gli aghi.

**Non** condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

**Non** usi la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

### **Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f**

All'ultima pagina è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

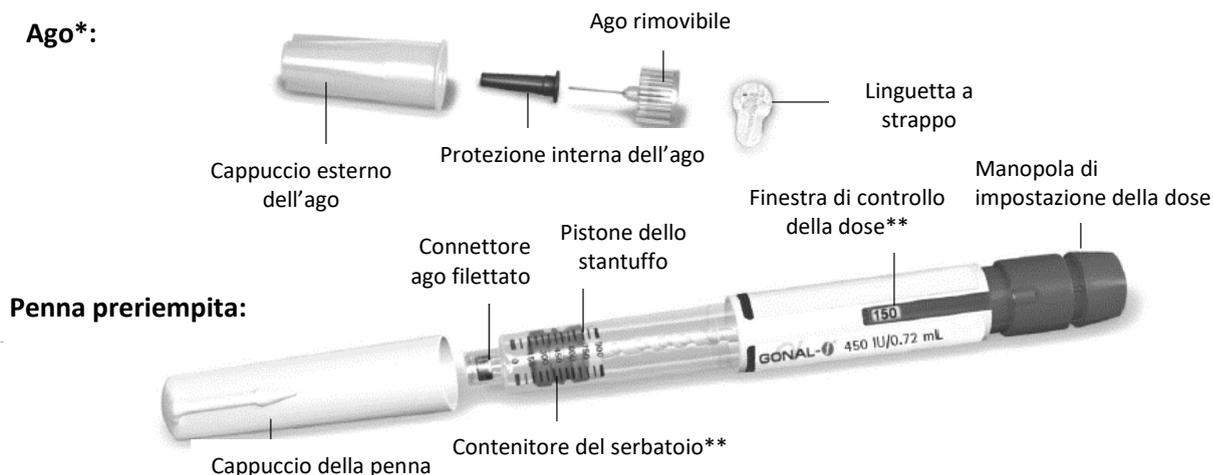
- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella colonna seguente "**Quantità da iniettare**" (colonna 6).

Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento:

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>450 UI/0.72 mL</small>	5 Dose prescritta	6 7 8 Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	
#1	10/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#2	11/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#3	12/06/	07:00	450 UI	175	175	<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input checked="" type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità ..75.....con una penna nuova
#3	12/06	07:00	450 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

## Acquisire familiarità con la penna preriempita GONAL-f



\*Solo a scopo illustrativo.

\*\*I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose** e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

### Passaggio 1 Preparare l'occorrente

1.1 Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

**Non** usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.

1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):

- Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).

1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).

1.5 Prelevare la penna preriempita GONAL-f dalla confezione con una mano.

**Non** usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia GONAL-f.

1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

**Non** usare la penna preriempita GONAL-f se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

## Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

---

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
- 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.

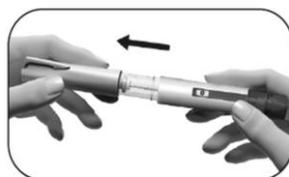


Fig. 7

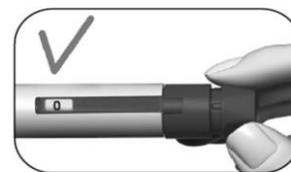


Fig. 8

- Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.
- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

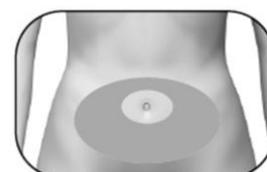


Fig. 9

**Non** toccare o coprire la pelle appena pulita.

## Passaggio 3 Collegare l'ago

---

**Importante:** accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione. L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).
- 3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).



Fig. 10



Fig. 11

**Non** utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

- 3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita GONAL-f fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

**Non** stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

**Non** gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita GONAL-f con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna verde (Figura 16).

**Non** rimettere la protezione interna verde dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido.



Fig. 12



Fig. 13

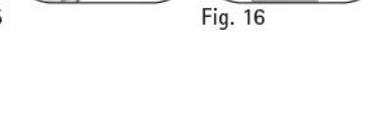


Fig. 14



Fig. 15

Fig. 16



Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	<p>Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al <b>Passaggio 4 Impostare la dose.</b></li> <li>• Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti <b>alla pagina seguente</b> per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.</li> </ul>
Riutilizzo una penna	<p>NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al <b>Passaggio 4 Impostare la dose.</b></p>

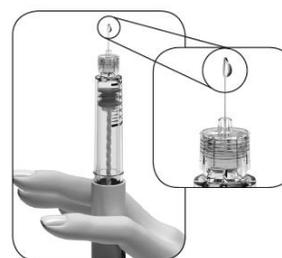
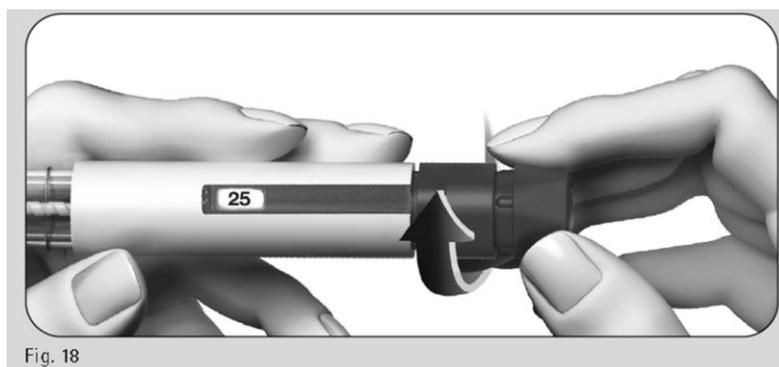


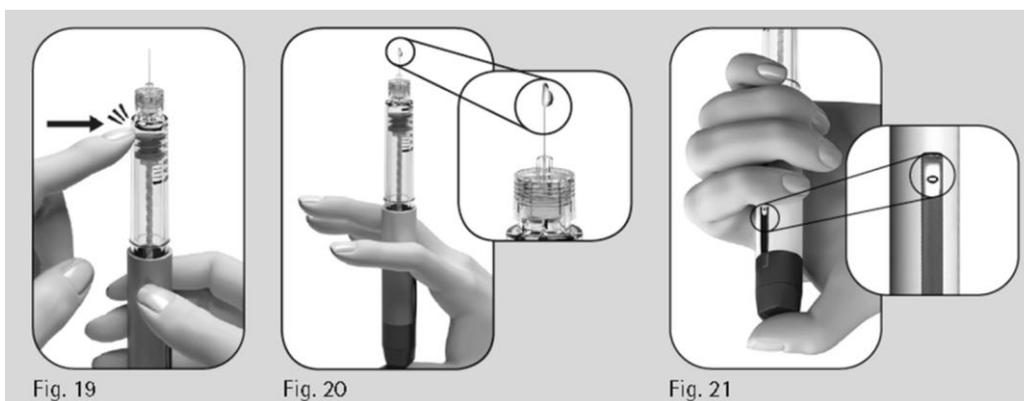
Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:

---



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la finestra di controllo della dose non **indica “25”** (Figura 18).
  - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
3. Picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19)
4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
5. Controllare che la **finestra di controllo della dose indichi “0”** (Figura 21).
6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.

In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

#### **Passaggio 4 Impostare la dose**

---

**Nota:** La penna contiene 450 UI di follitropina alfa. La dose singola massima che si può impostare con la penna da 450 UI è 450 UI. La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

- 4.1. Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
  - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

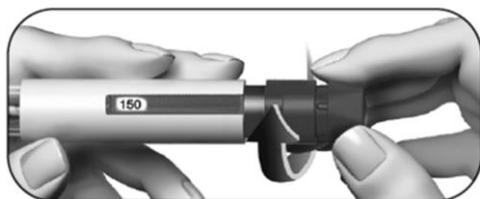


Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

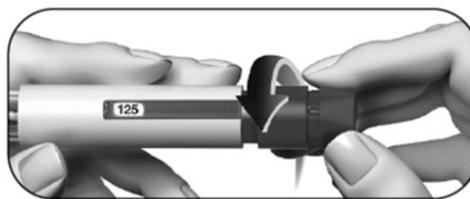


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

**4.2.** Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi l'**intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

### Passaggio 5 Iniettare la dose

**Importante:** iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

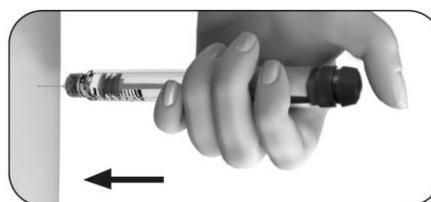


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose.

**Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

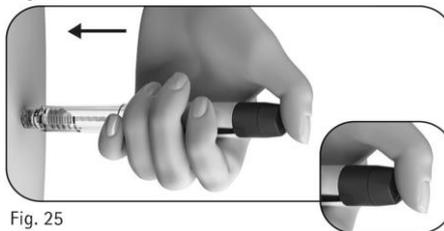


Fig. 25

**Nota:** quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.



Fig. 26

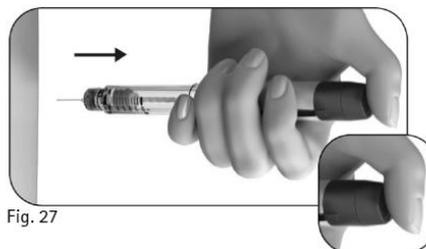


Fig. 27

**Non** rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

### Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preriempita GONAL-f con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).



Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31). Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.
- Non** riutilizzare o condividere un ago già usato.



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

## Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
- Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).
- Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente.
- Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita GONAL-f è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.
- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
- La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).
- Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.



Fig. 32



Fig. 33

## Passaggio 8 Conservare la penna preriempita GONAL-f

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).
- 8.2 Conservare la penna con il cappuccio inserito in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.
- 8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

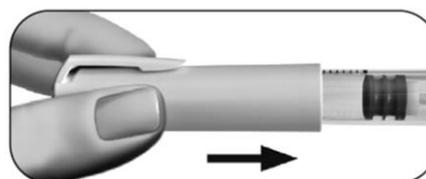


Fig. 34

**Non** conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

**Non** riutilizzare la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

## Diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>450 UI/0,72 ml</small>	5 Dose presc ritta	6      7      8 Finestra di controllo della dose	
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il: {MM/AAAA}.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### GONAL-f 900 UI/1,44 mL soluzione iniettabile in penna preriempita follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f
3. Come usare GONAL-f
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GONAL-f
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è GONAL-f e a cosa serve

##### Cos'è GONAL-f

GONAL-f contiene un principio attivo chiamato "follitropina alfa". La follitropina alfa è un "ormone follicolostimolante" (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine". Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

##### A cosa serve GONAL-f

**Nelle donne adulte**, GONAL-f viene utilizzato

- per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l'ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato "clomifene citrato".
- insieme a un altro medicinale chiamato "lutropina alfa" ("ormone luteinizzante" o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall'ovaio (ovulazione) nelle donne il cui organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
- per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la "fecondazione *in vitro*", il "trasferimento intratubarico di gameti" o il "trasferimento intratubarico di zigoti".

**Negli uomini adulti**, GONAL-f viene utilizzato

- insieme a un altro medicinale chiamato "gonadotropina corionica umana" (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL-f

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

### Non usi GONAL-f

- se è allergico all'ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da un tumore dell'ipotalamo o dell'ipofisi (entrambi parti del cervello).
- se è **una donna**
  - con ovaie grandi o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
  - con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
  - con cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella
  - con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l'insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- se è **un uomo**
  - con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL-f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare GONAL-f.

#### Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL-f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

## Gravidanza multipla

Durante l'uso di GONAL-f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL-f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

## Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

## Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL-f.

## Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL-f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL-f, 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

## **Bambini e adolescenti**

L'uso di GONAL-f non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

## **Altri medicinali e GONAL-f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Se usa GONAL-f con altri medicinali che favoriscono l'ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
- Se usa GONAL-f contemporaneamente a un agonista o antagonista del "ormone di rilascio delle gonadotropine" (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l'ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL-f per produrre follicoli.

## **Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL-f durante la gravidanza o l'allattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **GONAL-f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come usare GONAL-f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come usare il medicinale**

- GONAL-f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La penna preriempita può essere utilizzata per diverse iniezioni.
- La prima iniezione di GONAL-f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
- Il medico o l'infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita GONAL-f per iniettare il medicinale.
- Se si somministra GONAL-f da solo, legga con attenzione e segua le "Istruzioni per l'uso".

#### **Quale dose utilizzare**

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

#### **Donne**

##### **Se non ha l'ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

- GONAL-f viene in genere somministrato ogni giorno.
- Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL-f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale.
- La dose giornaliera di GONAL-f non deve superare le 225 UI.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata, la prosecuzione di quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere valutata e gestita secondo la pratica clinica standard.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

##### **Se le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

- La dose iniziale abituale di GONAL-f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
- Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
- La dose di GONAL-f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5-75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
- Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL-f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL-f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l'hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL-f.

#### **Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

- La dose iniziale di GONAL-f è in genere personalizzata e può essere adattata in modo graduale fino a un massimo di 450 UI al giorno
- Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
- Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di "hCG ricombinante" (r-hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5 000-10 000 UI di hCG, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

#### **Uomini**

- La dose abituale di GONAL-f è di 150 UI insieme all'hCG.
- Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
- Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l'uso dei due medicinali per almeno 18 mesi.

#### **Se usa più GONAL-f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all'uso di una quantità eccessiva di GONAL-f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)").

#### **Se dimentica di usare GONAL-f**

Se dimentica di usare GONAL-f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi nelle donne**

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto "Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)"). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1 000).

- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10 000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

### **Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

- Talvolta, le reazioni allergiche quali eruzione cutanea, arrossamento, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL-f.**

### **Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- Mal di testa
- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Dolore addominale
- Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
- Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10 000):

- Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
- L'asma può peggiorare.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare GONAL-f

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della cartuccia o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Prima dell'apertura e nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura massima di 25 °C per un singolo periodo massimo di 3 mesi e deve essere eliminato se non utilizzato entro questi 3 mesi.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL-f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Trascriva sulla penna preriempita GONAL-f la data del primo utilizzo. A questo scopo, con le "Istruzioni per l'uso" è fornito un apposito adesivo.

- Una volta aperta, la penna deve essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C).
- Non usare il medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene GONAL-f

- Il principio attivo è follitropina alfa.
- Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose contiene 900 UI (66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,44 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m-cresolo, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per aggiustare il pH e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di GONAL-f e contenuto della confezione

- GONAL-f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
- È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 20 aghi monouso.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Paesi Bassi

### Produttore

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## Istruzioni per l'uso

### GONAL-f PENNA PRERIEMPITA 900 UI/1,44 mL

Soluzione iniettabile in penna preriem-pita  
Follitropina alfa

#### Indice

---

Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

Come usare il diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

Acquisire familiarità con la penna preriem-pita GONAL-f

**Passaggio 1** Preparare l'occorrente

**Passaggio 2** Prepararsi per l'iniezione

**Passaggio 3** Collegare l'ago

**Passaggio 4** Impostare la dose

**Passaggio 5** Iniettare la dose

**Passaggio 6** Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

**Passaggio 7** Dopo l'iniezione

**Passaggio 8** Conservare la penna preriem-pita GONAL-f

Diario del trattamento con la penna preriem-pita GONAL-f

#### Informazioni importanti sulla penna preriem-pita GONAL-f

---

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriem-pita GONAL-f.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriem-pita GONAL-f è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriem-pita GONAL-f solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriem-pite GONAL-f le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.
- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.
- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:
  - a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

**Non** riutilizzi gli aghi.

**Non** condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

**Non** usi la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

### **Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f**

All'ultima pagina è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella colonna seguente "**Quantità da iniettare**" (colonna 6).

Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento:

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>900 UI/1.44 mL</small>	5 Dose prescritta	6 7 8 Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	
#1	10/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#2	11/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
#3	12/06/	07:00	900 UI	350	350	<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input checked="" type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità ....150.....con una penna nuova
#3	12/06	07:00	900 UI	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

## Acquisire familiarità con la penna preriempita GONAL-f



\*Solo a scopo illustrativo.

\*\*I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose** e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

### Passaggio 1 Preparare l'occorrente

1.1 Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

**Non** usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.

1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):

- Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).

1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).

1.5 Prelevare la penna preriempita GONAL-f dalla confezione con una mano.

**Non** usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia GONAL-f.

1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

**Non** usare la penna preriempita GONAL-f se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

## Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

---

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
- 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.

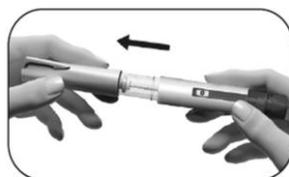


Fig. 7

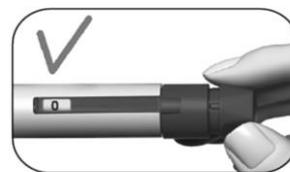


Fig. 8

- Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.
- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

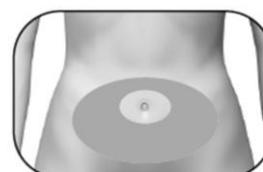


Fig. 9

**Non** toccare o coprire la pelle appena pulita.

## Passaggio 3 Collegare l'ago

---

**Importante:** accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione. L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).
- 3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).



Fig. 10



Fig. 11

**Non** utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

- 3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita GONAL-f fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

**Non** stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

**Non** gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita GONAL-f con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna verde (Figura 16).

**Non** rimettere la protezione interna verde dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15

Fig. 16



Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	<p>Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido (Figura 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al <b>Passaggio 4 Impostare la dose</b>.</li> <li>• Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti <b>alla pagina seguente</b> per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.</li> </ul>
Riutilizzo una penna	<p>NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al <b>Passaggio 4 Impostare la dose</b>.</p>

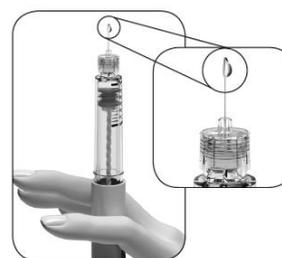
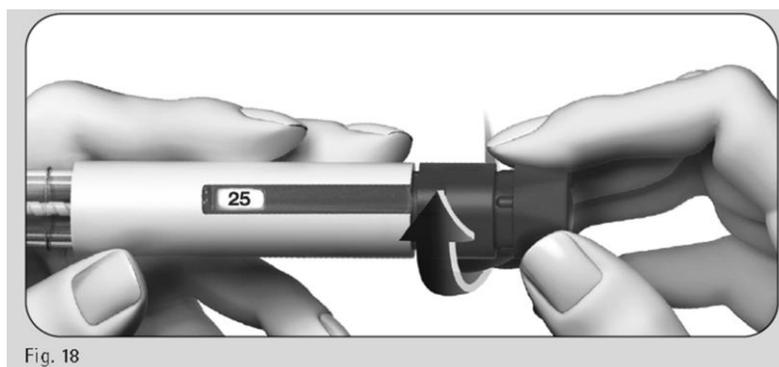


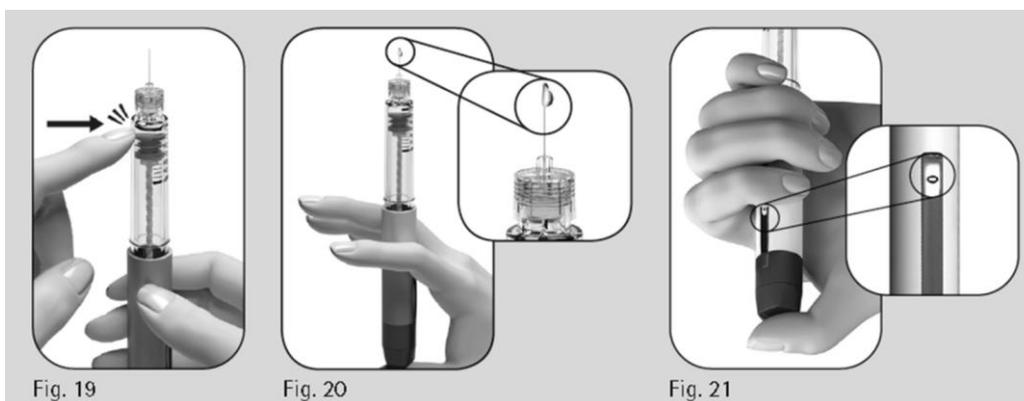
Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:

---



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la finestra di controllo della dose non **indica “25”** (Figura 18).
  - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
3. Picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19)
4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
5. Controllare che la **finestra di controllo della dose indichi “0”** (Figura 21).
6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.

In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

#### **Passaggio 4 Impostare la dose**

---

**Nota:** La penna contiene 900 UI di follitropina alfa. La dose singola massima che si può impostare con la penna da 900 UI è 450 UI. La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

- 4.1. Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
  - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.



Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

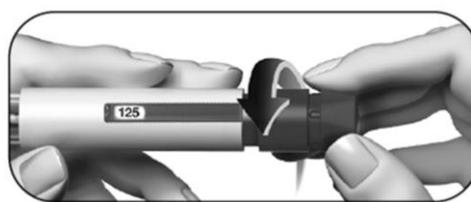


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

**4.2.** Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi l'**intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

### Passaggio 5 Iniettare la dose

**Importante:** iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

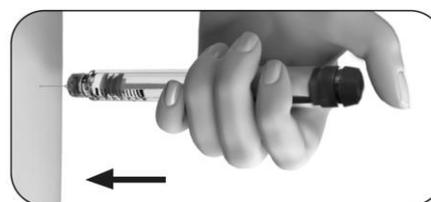


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose.

**Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

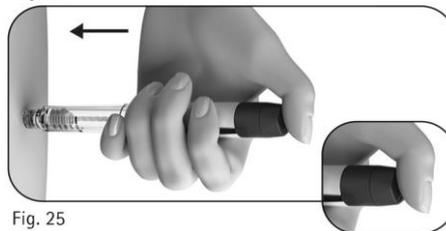


Fig. 25

**Nota:** quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.



Fig. 26

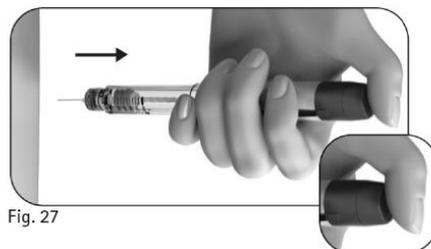


Fig. 27

**Non** rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

### Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preriempita GONAL-f con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).



Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31). Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.
- Non** riutilizzare o condividere un ago già usato.



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

## Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
- Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).
- Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente.
- Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita GONAL-f è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.



Fig. 32

- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
- La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).



Fig. 33

Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.

## Passaggio 8 Conservare la penna preriempita GONAL-f

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).
- 8.2 Conservare la penna con il cappuccio inserito in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.
- 8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

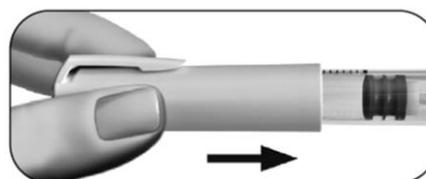


Fig. 34

**Non** conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

**Non** riutilizzare la penna preriempita GONAL-f se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

## Diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna <small>900 UI/1,44 ml</small>	5 Dose presc ritta	6      7      8 Finestra di controllo della dose	
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", iniezione completa	<input type="checkbox"/> se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità .....con una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il: {MM/AAAA}.