

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține folitropină alfa\* 5,5 micrograme, echivalent cu 75 UI. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 75 UI.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Aspectul pulberii: pelete liofilizate de culoare albă.

Aspectul solventului: soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției reconstituite este 6,5-7,5.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

#### Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

#### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar, pentru a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

#### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmaticice de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

##### Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumări de specialitate.

Locurile de injectare trebuie alternate zilnic.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și administrarea GONAL-f pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, vezi pct. 6.6 și prospectul.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficientă a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.

##### Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

##### Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului > 5500 pg/ml sau > 20200 pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile, devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă în aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării. SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

### Neoplasmele aparatului genital

Au fost raportate neoplasme ovariene sau alte neoplasme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

### Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

### Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

#### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

#### Tratamentul la femei

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

##### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

##### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

##### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

##### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree



#### Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Foarte frecvente:	Chisturi ovariene
Frecvente:	SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)
Mai puțin frecvente:	SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)
Rare:	Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)
-------------------	--

#### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:	Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic
--------------	--

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare:	Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic
--------------	---

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Acnee
------------	-------

#### Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Frecvente:	Ginecomastie, varicocel
------------	-------------------------

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)
-------------------	--

#### Investigații diagnostice

Frecvente:	Creștere în greutate
------------	----------------------

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05.

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de feteși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Zahăr

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat

Metionină

Polisorbat 20

Acid fosforic concentrat

Hidroxid de sodiu

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Administrare unică și imediată după deschiderea ambalajului și reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

GONAL-f este prezentat ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este ambalată în flacoane de 3 ml din sticlă (de tip I) cu dop din cauciuc (cauciuc bromobutilic) și capac fără filet „flip-off” din aluminiu. Solventul pentru reconstituire în volum de 1 ml este ambalat în seringi preumplute de 1 ml (sticlă tip I) cu dop din cauciuc.

Medicamentul este disponibil în cutii de 1, 5 sau 10 flacoane cu 1, 5 sau 10 seringi preumplute cu solvent.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru administrare unică.

GONAL-f trebuie reconstituit cu solventul înainte de utilizare (vezi pct. „Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent” din prospect).

GONAL-f poate fi reconstituit cu lutropină alfa și administrat concomitent în aceeași injecție. În acest caz lutropina alfa trebuie întâi reconstituită și apoi utilizată pentru reconstituirea pulberii de GONAL-f.

Studiile au arătat că administrarea concomitentă cu lutropină alfa nu afectează semnificativ acțiunea, stabilitatea, proprietățile farmacocinetice sau farmacodinamice ale substanțelor active.

Soluția reconstituită nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon multidoză conține folitropină alfa\* 87 micrograme (echivalent cu 1200 UI), pentru a elibera 77 micrograme, (echivalent cu 1050 UI) în 1,75 ml. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 600 UI.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Excipient cu efect cunoscut: soluția reconstituită conține 9,45 mg alcool benzilic per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Aspectul pulberii: pelete liofilizate de culoare albă.

Aspectul solventului: soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției reconstituite este 6,5-7,5.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

## Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

A fost demonstrată bioechivalența între doze echivalente din forma de GONAL-f monodoză și cea multidoză.

Tabelul următor conține volumele care trebuie administrate pentru a elibera doza prescrisă:

Doza (UI)	Volumul ce trebuie injectat (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar, pentru a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârștnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârștnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârștnici nu au fost stabilite.

##### Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

## Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumări de specialitate.

Deoarece GONAL-f multidoză este destinat pentru mai multe administrări, pacienților li se vor furniza instrucțiuni clare în scopul evitării utilizării incorecte a formei multidoză.

Datorită reactivității locale la alcoolul benzilic, nu trebuie utilizat același loc pentru injecție mai multe zile consecutive.

Flacoanele cu soluție reconstituită trebuie utilizate numai pentru un singur pacient.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și administrarea GONAL-f pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, vezi pct. 6.6 și prospectul.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficace a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.



## Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

## Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

## Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului > 5500 pg/ml sau > 20200 pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile, devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă în aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării. SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

#### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

#### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

#### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

#### Neoplasmele aparatului genital

Au fost raportate neoplasme ovariene sau alte neoplasme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

#### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

#### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

## Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

## Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## Solvent care conține alcool benzilic.

După reconstituirea cu solventul furnizat, acest medicament conține 1,23 mg alcool benzilic per fiecare doză de 75 UI, care este echivalent cu 9,45 mg/ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

#### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

### Tratamentul la femei

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

#### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree

#### Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Foarte frecvente: Chisturi ovariene

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)

Mai puțin frecvente: SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)

Rare: Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Ginecomastie, varicocel

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05.

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

#### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

La iepuri, formula reconstituită cu alcool benzilic 0,9% și alcoolul benzilic 0,9% singur au determinat o ușoară hemoragie și o inflamație subcutată după o singură injecție subcutanată sau modificări inflamatorii și degenerative ușoare după o singură injecție intramusculară.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de feteși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Zahăr  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat  
Acid fosforic concentrat  
Hidroxid de sodiu

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile  
Alcool benzilic

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Soluția reconstituită este stabilă 28 zile la cel mult 25°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Înainte de reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

GONAL-f este prezentat ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este ambalată în flacoane de 3 ml din sticlă (de tip I) cu dop din cauciuc (cauciuc bromobutilic) și capac fără filet „flip-off” din aluminiu. Solventul pentru reconstituire este ambalat în seringi preumplute de 2 ml (sticlă tip I) cu dop din cauciuc. Sunt furnizate, de asemenea seringile pentru administrare din polipropilenă cu un ac prefixat din oțel inoxidabil.

Medicamentul este disponibil în cutii de 1 flacon cu pulbere cu 1 seringă preumplută cu solvent și 15 seringi pentru administrare, gradate în unități FSH.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere trebuie reconstituit cu 2 ml solvent înainte de utilizare.

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere nu trebuie reconstituit utilizând niciun alt recipient de la alte forme de prezentare ale GONAL-f.

Seringa preumplută cu solvent trebuie utilizată doar pentru reconstituire și apoi eliminată în conformitate cu reglementările locale. În cutia cu GONAL-f multidoză se află un set de seringi gradate în unități FSH. Ca modalitate alternativă se poate utiliza o seringă de 1 ml, gradată în ml, cu ac

prefixat pentru administrare subcutanată (vezi pct. „Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent” din prospect).

Soluția reconstituită nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/021

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon multidoză conține folitropină alfa\* 44 micrograme (echivalent cu 600 UI), pentru a elibera 33 micrograme (echivalent cu 450 UI) în 0,75 ml. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 600 UI.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Excipient cu efect cunoscut: soluția reconstituită conține 9,45 mg alcool benzilic per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Aspectul pulberii: pelete liofilizate de culoare albă.

Aspectul solventului: soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției reconstituite este 6,5-7,5.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

## Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

A fost demonstrată bioechivalența între doze echivalente din forma de GONAL-f monodoză și cea multidoză.

Tabelul următor conține volumele care trebuie administrate pentru a elibera doza prescrisă:

Doza (UI)	Volumul ce trebuie injectat (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar, pentru a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

##### Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

## Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumări de specialitate.

Deoarece GONAL-f multidoză este destinat pentru mai multe administrări, pacienților li se vor furniza instrucțiuni clare în scopul evitării utilizării incorecte a formei multidoză.

Datorită reactivității locale la alcoolul benzilic, nu trebuie utilizat același loc pentru injecție mai multe zile consecutive.

Flacoanele cu soluție reconstituită trebuie utilizate numai pentru un singur pacient.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și administrarea GONAL-f pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, vezi pct. 6.6 și prospectul.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficace a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.

## Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

## Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

## Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului  $> 5500$  pg/ml sau  $> 20200$  pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile, devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă în aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării. SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

#### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

#### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

#### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

#### Neoplasmele aparatului genital

Au fost raportate neoplasme ovariene sau alte neoplasme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

#### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

#### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

## Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

## Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## Solvent care conține alcool benzilic.

După reconstituirea cu solventul furnizat, acest medicament conține 1,23 mg alcool benzilic per fiecare doză de 75 UI, care este echivalent cu 9,45 mg/ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

#### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

### Tratamentul la femei

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

#### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree

#### Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Foarte frecvente: Chisturi ovariene

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)

Mai puțin frecvente: SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)

Rare: Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic



#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Ginecomastie, varicocel

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05.

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

#### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

La iepuri, formula reconstituită cu alcool benzilic 0,9% și alcoolul benzilic 0,9% singur au determinat o ușoară hemoragie și o inflamație subcutată după o singură injecție subcutanată sau modificări inflamatorii și degenerative ușoare după o singură injecție intramusculară.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de feteși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Zahăr  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat  
Acid fosforic concentrat  
Hidroxid de sodiu

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile  
Alcool benzilic

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Soluția reconstituită este stabilă 28 zile la cel mult 25°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Înainte de reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

GONAL-f este prezentat ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este ambalată în flacoane de 3 ml din sticlă (de tip I) cu dop din cauciuc (cauciuc bromobutilic) și capac fără filet „flip-off” din aluminiu. Solventul pentru reconstituire este ambalat în seringi preumplute de 1 ml (sticlă tip I) cu dop din cauciuc. Sunt furnizate, de asemenea seringile pentru administrare din polipropilenă cu un ac prefixat din oțel inoxidabil.

Medicamentul este disponibil în cutii de 1 flacon cu pulbere cu 1 seringă preumplută cu solvent și 6 seringi pentru administrare, gradate în unități FSH.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere trebuie reconstituit cu 1 ml solvent înainte de utilizare.

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere nu trebuie reconstituit utilizând niciun alt recipient de la alte forme de prezentare ale GONAL-f.

Seringa preumplută cu solvent trebuie utilizată doar pentru reconstituire și apoi eliminată în conformitate cu reglementările locale. În cutia cu GONAL-f multidoză se află un set de seringi gradate în unități FSH. Ca modalitate alternativă se poate utiliza o seringă de 1 ml, gradată în ml, cu ac

prefixat pentru administrare subcutanată (vezi pct. „Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent” din prospect).

Soluția reconstituită nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/031

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 150 UI/0,25 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține folitropină alfa\* 600 UI (echivalent cu 44 micrograme).

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 150 UI (echivalent cu 11 micrograme) per 0,25 ml.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției este 6,7–7,3.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

Pacienților trebuie să li se furnizeze numărul corect de stilouri injectoare (pen) necesar pentru ciclul terapeutic și trebuie instruiți în ceea ce privește utilizarea tehnicilor de injectare corectă.

## Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

A fost demonstrată bioechivalența între doze echivalente din forma de GONAL-f monodoză și cea multidoză.

### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

##### Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumare de specialitate.

Deoarece GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză este destinat pentru mai multe administrări, pacienților li se vor furniza instrucțiuni clare în scopul evitării utilizării incorecte a formei multidoză.

Pentru instrucțiuni privind administrarea cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni de utilizare”.

#### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficace a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.

##### Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

##### Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu



atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

#### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului > 5500 pg/ml sau > 20200 pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă la aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării.

SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

### Neoplasmale aparatului genital

Au fost raportate neoplasme ovariene sau alte neoplasme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

### Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

### Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

##### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

##### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

##### Tratamentul la femei

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

#### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: Chisturi ovariene

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)

Mai puțin frecvente: SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)

Rare: Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Ginecomastie, varicocel

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

#### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

#### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut

totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de fetuși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Poloxamer 188  
Zahăr  
Metionină  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat  
m-Crezol  
Acid fosforic concentrat  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C. Pacientul trebuie să noteze data primei utilizări pe GONAL-f stilou injector (pen) preumplut.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Înainte de prima deschidere și pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi îndepărtat din frigider, fără a mai fi refrigerat, pentru o perioadă de până la 3 luni, fiind păstrat la cel mult 25°C. Medicamentul trebuie aruncat dacă nu a fost utilizat în 3 luni.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare în cursul utilizării, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,25 ml soluție injectabilă într-un cartuș de 3 ml (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic) al pistonului și un capac fără filet, sertizat, din aluminiu, cu inserție din cauciuc negru.

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut și 4 ace pentru administrare.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Vezi „Instrucțiuni de utilizare”.

Soluția nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice soluție neutilizată trebuie aruncată în cel mult 28 zile de la prima utilizare.

GONAL-f 150 UI/0,25 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este astfel fabricat încât să nu permită înlăturarea cartușului.

Acele utilizate trebuie aruncate imediat după injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/036

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 300 UI/0,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține folitropină alfa\* 600 UI (echivalent cu 44 micrograme).

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 300 UI (echivalent cu 22 micrograme) per 0,5 ml.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției este 6,7–7,3.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

Pacienților trebuie să li se furnizeze numărul corect de stilouri injectoare (pen) necesar pentru ciclul terapeutic și trebuie instruiți în ceea ce privește utilizarea tehnicilor de injectare corectă.



## Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

A fost demonstrată bioechivalența între doze echivalente din forma de GONAL-f monodoză și cea multidoză.

### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

##### Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumare de specialitate.

Deoarece GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză este destinat pentru mai multe administrări, pacienților li se vor furniza instrucțiuni clare în scopul evitării utilizării incorecte a formei multidoză.

Pentru instrucțiuni privind administrarea cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni de utilizare”.

#### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficace a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.

##### Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

##### Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu

atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

#### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului > 5500 pg/ml sau > 20200 pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă la aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării.

SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

### Neoplasmele aparatului genital

Au fost raportate neoplasme ovariene sau alte neoplasme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

### Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

### Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

##### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

##### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

##### Tratamentul la femei

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

#### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: Chisturi ovariene

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)

Mai puțin frecvente: SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)

Rare: Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Ginecomastie, varicocel

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

#### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

#### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut



totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de fetuși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Poloxamer 188  
Zahăr  
Metionină  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat  
m-Crezol  
Acid fosforic concentrat  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C. Pacientul trebuie să noteze data primei utilizări pe GONAL-f stilou injector (pen) preumplut.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Înainte de prima deschidere și pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi îndepărtat din frigider, fără a mai fi refrigerat, pentru o perioadă de până la 3 luni, fiind păstrat la cel mult 25°C. Medicamentul trebuie aruncat dacă nu a fost utilizat în 3 luni.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare în cursul utilizării, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml soluție injectabilă într-un cartuș de 3 ml (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutelic) al pistonului și un capac fără filet, sertizat, din aluminiu, cu inserție din cauciuc negru.

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut și 8 ace pentru administrare.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Vezi „Instrucțiuni de utilizare”.

Soluția nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice soluție neutilizată trebuie aruncată în cel mult 28 zile de la prima utilizare.

GONAL-f 300 UI/0,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este astfel fabricat încât să nu permită înlăturarea cartușului.

Acele utilizate trebuie aruncate imediat după injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/033

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 450 UI/0,75 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține folitropină alfa\* 600 UI (echivalent cu 44 micrograme).

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 450 UI (echivalent cu 33 micrograme) per 0,75 ml.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției este 6,7–7,3.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

Pacienților trebuie să li se furnizeze numărul corect de stilouri injectoare (pen) necesar pentru ciclul terapeutic și trebuie instruiți în ceea ce privește utilizarea tehnicilor de injectare corectă.

## Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

A fost demonstrată bioechivalența între doze echivalente din forma de GONAL-f monodoză și cea multidoză.

### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

##### Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumare de specialitate.

Deoarece GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză este destinat pentru mai multe administrări, pacienților li se vor furniza instrucțiuni clare în scopul evitării utilizării incorecte a formei multidoză.

Pentru instrucțiuni privind administrarea cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni de utilizare”.

#### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficace a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.

##### Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

##### Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu

atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

#### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului > 5500 pg/ml sau > 20200 pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă la aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării.

SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

### Neoplazmele aparatului genital

Au fost raportate neoplazme ovariene sau alte neoplazme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

### Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

### Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.



#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

##### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

##### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

##### Tratamentul la femei

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

#### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: Chisturi ovariene

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)

Mai puțin frecvente: SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)

Rare: Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Ginecomastie, varicocel

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

#### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

#### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut

totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de fetuși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Poloxamer 188  
Zahăr  
Metionină  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat  
m-Crezol  
Acid fosforic concentrat  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C. Pacientul trebuie să noteze data primei utilizări pe GONAL-f stilou injector (pen) preumplut.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Înainte de prima deschidere și pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi îndepărtat din frigider, fără a mai fi refrigerat, pentru o perioadă de până la 3 luni, fiind păstrat la cel mult 25°C. Medicamentul trebuie aruncat dacă nu a fost utilizat în 3 luni.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare în cursul utilizării, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,75 ml soluție injectabilă într-un cartuș de 3 ml (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic) al pistonului și un capac fără filet, sertizat, din aluminiu, cu inserție din cauciuc negru.

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut și 12 ace pentru administrare.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Vezi „Instrucțiuni de utilizare”.

Soluția nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice soluție neutilizată trebuie aruncată în cel mult 28 zile de la prima utilizare.

GONAL-f 450 UI/0,75 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este astfel fabricat încât să nu permită înlăturarea cartușului.

Acele utilizate trebuie aruncate imediat după injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/034

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GONAL-f 900 UI/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține folitropină alfa\* 600 UI (echivalent cu 44 micrograme).

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 900 UI (echivalent cu 66 micrograme) per 1,5 ml.

\* hormon uman foliculostimulant recombinant (r-hFSH) produs pe Celule Ovariene de Hamster chinezesc (COH) printr-o tehnică specială de recombinare ADN

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție incoloră și limpede.

pH-ul soluției este 6,7–7,3.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Femei adulte

- Anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic) la femei care nu răspund la tratamentul cu citrat de clomifen.
- Stimularea dezvoltării multifoliculare la femeile la care se urmărește superovulația pentru tehnicile de reproducere asistată (TRA), așa cum este fertilizarea *in vitro* (FIV), transferul intrafalopian al gameților și transferul intrafalopian al zigotului.
- GONAL-f în asociere cu preparate cu hormon luteinizant (LH) este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de LH și FSH. În studiile clinice aceste paciente au fost definite de un nivel plasmatic de LH endogen < 1,2 UI/l.

#### Bărbați adulți

- GONAL-f este indicat concomitent cu terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) pentru stimularea spermatogenezei la bărbații care au hipogonadism hipogonadotrofic congenital sau dobândit.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GONAL-f trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de infertilitate.

Pacienților trebuie să li se furnizeze numărul corect de stilouri injectoare (pen) necesar pentru ciclul terapeutic și trebuie instruiți în ceea ce privește utilizarea tehnicilor de injectare corectă.

## Doze

Doza recomandată de GONAL-f este aceeași cu cea recomandată pentru FSH-ul urinar. Evaluarea clinică a GONAL-f arată că dozele zilnice, protocolul de administrare și procedeele de monitorizare a tratamentului nu trebuie să fie diferite de cele utilizate curent pentru medicamentele care conțin FSH urinar. Se recomandă utilizarea dozelor inițiale indicate mai jos.

Studiile clinice comparative au arătat că pentru media pacienților a fost necesară o doză cumulativă mai mică și o perioadă de tratament mai scurtă pentru GONAL-f decât pentru FSH-ul urinar. Așadar, este considerat adecvat să se administreze o doză totală mai mică de GONAL-f decât doza de FSH urinar utilizată în mod general, nu numai pentru a optimiza dezvoltarea foliculară, dar și pentru a diminua riscul unei hiperstimulări ovariene nedorite. Vezi pct. 5.1.

A fost demonstrată bioechivalența între doze echivalente din forma de GONAL-f monodoză și cea multidoză.

### Femei cu anovulație (inclusiv sindromul ovarului polichistic)

GONAL-f poate fi administrat sub forma unor serii de injecții zilnice. La femeile cu menstruație tratamentul trebuie început în primele 7 zile ale ciclului menstrual.

Un protocol utilizat frecvent începe cu 75-150 UI FSH zilnic și se crește preferabil cu 37,5 sau 75 UI la intervale de 7 zile sau de preferat 14 zile, dacă este necesar a se obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea foliculului prin ultrasonografie și/sau a secreției de estrogeni. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească de obicei 225 UI FSH. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni, ciclul trebuie abandonat și trebuie efectuate evaluări suplimentare, după care tratamentul poate fi reînceput cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (r-hCG) sau cu 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua inseminarea intrauterină (IIU).

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit, iar hCG va fi întrerupt (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie reînceput în următorul ciclu cu o doză mai mică decât în ciclul anterior.

### Femei supuse stimulării ovariene pentru dezvoltarea foliculară multiplă înainte de fertilizarea in vitro sau alte tehnici de reproducere asistată

Un protocol utilizat frecvent pentru superovulație implică administrarea zilnică de 150-225 UI GONAL-f, începând din ziua 2 sau 3 a ciclului. Tratamentul este continuat până se obține o dezvoltare foliculară adecvată (evaluată prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de estrogen și/sau examinare ultrasonografică), cu ajustarea dozei conform răspunsului pacientei, de obicei nu mai mult de 450 UI zilnic. În general, o dezvoltare foliculară adecvată se obține în medie în a zecea zi de tratament (între 5-20 zile).

O singură injecție cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG se administrează la 24-48 ore după ultima injecție cu GONAL-f pentru inducerea maturării foliculare finale.

Reglarea descendentă cu un agonist sau antagonist de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) este utilizată în mod obișnuit pentru a micșora vârful maxim de LH endogen și pentru a controla nivelurile tonice de LH. Într-un protocol utilizat în mod obișnuit, administrarea de GONAL-f începe la aproximativ 2 săptămâni după începutul tratamentului cu agonist, ambele tratamente fiind continuate până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate. De exemplu, după un tratament de două săptămâni cu un agonist, se administrează 150-225 UI GONAL-f pentru primele 7 zile. Doza este apoi ajustată în funcție de răspunsul ovarian.

Experiența generală în FIV indică faptul că, în general, rata de succes a tratamentului rămâne stabilă în timpul primelor patru încercări, după care scade progresiv.

#### Femei cu anovulație datorată unui deficit sever de LH și FSH

La femeile cu deficit de LH și FSH (hipogonadism hipogonadotrofic), obiectivul terapiei cu GONAL-f în asociere cu lutropina alfa este dezvoltarea unui singur folicul de Graaf matur din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG). GONAL-f trebuie administrat sub forma unor injecții zilnice simultan cu lutropina alfa. Cum aceste paciente sunt amenoreice și au o secreție scăzută de estrogen endogen, tratamentul poate începe oricând.

Un protocol recomandat începe cu 75 UI lutropină zilnic și cu 75-150 UI FSH. Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, conform evaluării efectuate prin măsurarea dimensiunii foliculului prin ultrasonografie și a secreției de estrogen.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, adaptarea acesteia trebuie făcută preferabil după intervale de 7-14 zile și se va mări cu 37,5-75 UI. Poate fi acceptată extinderea duratei stimulării în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Când este obținut un răspuns optim, trebuie administrată o injecție unică cu 250 micrograme de r-hCG sau 5000 UI până la 10000 UI hCG la 24-48 ore după ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Se recomandă ca pacienta să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG. Ca modalitate alternativă se poate efectua IIU.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la disfuncție prematură de corp galben, se poate lua în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG se întrerupe. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză de FSH mai mică decât în ciclul anterior.

#### Bărbați cu hipogonadism hipogonadotrofic

GONAL-f trebuie administrat de trei ori pe săptămână în doze de câte 150 UI, concomitent cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu a răspuns, tratamentul combinat trebuie continuat; experiența clinică curentă indică faptul că poate fi necesar un tratament de cel puțin 18 luni pentru a obține spermatogeneza.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la vârstnici. Siguranța și eficacitatea GONAL-f la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

##### Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica GONAL-f la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți

GONAL-f nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

GONAL-f este destinat utilizării subcutanate. Injecția trebuie administrată în fiecare zi la aceeași oră.

Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supraveghere medicală directă. Auto-administrarea GONAL-f trebuie efectuată doar de pacienții bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la îndrumare de specialitate.



Deoarece GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză este destinat pentru mai multe administrări, pacienților li se vor furniza instrucțiuni clare în scopul evitării utilizării incorecte a formei multidoză.

Pentru instrucțiuni privind administrarea cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni de utilizare”.

#### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tumori ale hipotalamusului sau ale glandei hipofize
- creștere a dimensiunilor ovarului sau chist ovarian nedatorat sindromului ovarului polichistic
- hemoragii genitale de etiologie necunoscută
- carcinom ovarian, uterin sau mamar

GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv așa cum se întâmplă în caz de:

- insuficiență ovariană primară
- malformații ale organelor sexuale incompatibile cu sarcina
- tumori fibroase ale uterului incompatibile cu sarcina
- insuficiență testiculară primară

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Recomandări generale

GONAL-f este o substanță gonadotrofică puternică capabilă să cauzeze reacții adverse ușoare până la severe și trebuie utilizată doar de medicii care sunt complet familiarizați cu problemele de infertilitate și abordarea clinică a acestora.

Terapia cu gonadotropină necesită un angajament pe un anumit timp al medicilor, existența unui suport medical calificat, precum și existența unor mijloace adecvate pentru monitorizare. La femei, administrarea sigură și eficace a GONAL-f necesită monitorizarea răspunsului ovarian doar prin ultrasonografie sau, de preferat, în combinație cu măsurarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale estradiolului. Poate exista o variabilitate interindividuală a răspunsului la tratamentul cu FSH, cu un răspuns slab la FSH la unii pacienți și cu un răspuns exagerat la alții. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace în raport cu obiectivul tratamentului, atât la femei cât și la bărbați.

##### Porfirie

Pacienții cu porfirie sau cu antecedente familiale de porfirie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu GONAL-f. Deteriorarea sau apariția primului simptom al acestei afecțiuni poate necesita oprirea tratamentului.

##### Tratamentul la femei

Înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate corespunzător infertilitatea cuplului și contraindicațiile prezumtive ale unei sarcini. Pacientele trebuie evaluate în special pentru hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, hiperprolactinemie și tratate corespunzător.

Pacientele la care se urmărește stimularea creșterii foliculare, fie ca tratament pentru infertilitate anovulatorie, fie pentru TRA, pot suferi creșteri în dimensiuni ale ovarelor sau hiperstimulare. Respectarea dozei recomandate pentru GONAL-f și a modului de administrare ca și monitorizarea cu

atenție a terapiei vor reduce la minimum incidența acestor evenimente. Pentru interpretarea corectă a indicilor dezvoltării și maturării foliculare, medicul trebuie să aibă experiență în interpretarea testelor relevante.

În studiile clinice s-a observat o creștere a sensibilității ovariene la GONAL-f atunci când acesta s-a administrat concomitent cu lutropină alfa. Dacă este necesară o creștere a dozei de FSH, ajustarea acesteia trebuie făcută de preferință la intervale de 7-14 zile cu 37,5-75 UI.

Nu s-au făcut comparații directe GONAL-f/LH și gonadotropină umană de menopauză (hMG). Comparația datelor statistice a sugerat că rata ovulației obținute cu GONAL-f/LH este similară cu cea obținută cu hMG.

#### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Un anumit grad de creștere a dimensiunilor ovarelor constituie un efect așteptat al stimulării ovariene controlate. Apare mai frecvent la femeile cu sindromul ovarului polichistic și de obicei regresează fără tratament.

Spre deosebire de creșterea ovariană necomplicată, SHSO este o afecțiune care se poate manifesta cu un grad crescut de severitate. El cuprinde creștere ovariană marcată, nivel plasmatic mare de steroizi sexuali și o permeabilitate vasculară mărită, care poate conduce la acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, pleurală și, rareori, pericardică.

În caz de SHSO sever se pot observa următoarele simptome: durere abdominală, distensie abdominală, mărirea semnificativă de volum a ovarelor, creștere în greutate, dispnee, oligurie și simptome gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături și diaree. Examinarea clinică poate evidenția hipovolemie, hemoconcentrație, dezechilibru electrolitic, ascită, hemoperitoneu, revărsat pleural, hidrotorax sau detresă respiratorie acută. Foarte rar, SHSO sever se poate complica cu torsiune de ovar sau evenimente tromboembolice cum sunt embolie pulmonară, accident vascular cerebral ischemic sau infarct de miocard.

Factorii independenți de risc pentru apariția SHSO includ concentrații plasmatice absolute crescute sau în creștere rapidă ale estradiolului în cazul sindromului ovarului polichistic (de exemplu > 900 pg/ml sau > 3300 pmol/l în cazurile anovulatorii; > 3000 pg/ml sau > 11000 pmol/l în cazul TRA) și un număr crescut de foliculi ovarieni în dezvoltare (de exemplu > 3 foliculi de  $\geq 14$  mm în diametru în cazurile anovulatorii;  $\geq 20$  foliculi de  $\geq 12$  mm în diametru în cazul TRA).

Respectarea recomandărilor privind doza și modul de administrare a GONAL-f poate reduce la minimum riscul de hiperstimulare ovariană (vezi pct. 4.2 și 4.8). Se recomandă monitorizarea ciclurilor de stimulare prin ultrasonografie și prin determinări ale concentrațiilor estradiolului, pentru identificarea precoce a factorilor de risc.

Există dovezi care sugerează că hCG deține un rol în declanșarea SHSO și că sindromul poate fi mai sever și mai îndelungat în cazul apariției unei sarcini. De aceea, dacă apar semne de hiperstimulare ovariană, cum ar fi concentrații plasmatice ale estradiolului > 5500 pg/ml sau > 20200 pmol/l și/sau  $\geq 40$  de foliculi în total, se recomandă oprirea administrării hCG și ca pacienta să fie sfătuită să nu aibă contact sexual sau să utilizeze metode contraceptive de barieră pentru cel puțin 4 zile. SHSO poate progresa rapid (în 24 ore) sau pe parcursul mai multor zile devenind un eveniment medical grav. Apare cel mai frecvent după întreruperea tratamentului hormonal și atinge intensitatea maximă la aproximativ șapte până la zece zile după tratament. De aceea, pacientele trebuie urmărite cel puțin două săptămâni după administrarea hCG.

În TRA, aspirarea tuturor foliculilor înainte de ovulație poate reduce riscul apariției hiperstimulării.

SHSO ușor sau moderat se remite adesea spontan. Dacă apare SHSO sever, se recomandă ca tratamentul cu gonadotropină să fie oprit dacă este în desfășurare, și ca pacienta să fie spitalizată și să se înceapă tratamentul adecvat pentru SHSO.

### Sarcina multiplă

La pacientele supuse inducerii ovulației, incidența sarcinii multiple este crescută comparativ cu concepția naturală. Majoritatea sarcinilor multiple sunt gemelare. Sarcinile multiple, mai ales de ordin mare, cresc incidența riscurilor mamei dar și a evenimentelor perinatale.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului ovarian pentru a reduce la minimum riscul sarcinilor multiple.

La pacientele supuse TRA riscul sarcinilor multiple are legătură cu numărul de embrioni implantați, calitatea lor și vârsta pacientei.

Pacientele trebuie să fie prevenite înaintea tratamentului asupra riscului potențial al sarcinilor multiple.

### Pierderea sarcinii

Incidența sarcinilor pierdute prin avort este mai mare la pacientele supuse stimulării creșterii foliculare pentru inducerea ovulației sau TRA decât în cazul concepției naturale.

### Sarcina ectopică

La femeile cu afecțiuni ale trompelor uterine în antecedente, există riscul sarcinii ectopice dacă sarcina apare prin concepție spontană sau în urma tratamentelor de fertilitate. A fost raportată o incidență crescută a sarcinii ectopice după TRA comparativ cu populația generală.

### Neoplazmele aparatului genital

Au fost raportate neoplazme ovariene sau alte neoplazme ale aparatului genital, benigne și maligne, la femei care au urmat tratamente multiple pentru infertilitate. Nu este stabilit încă dacă tratamentul cu gonadotropine a crescut riscul apariției acestor tumori la femeile infertile.

### Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA poate fi ușor crescută față de incidența după concepția spontană. Aceasta se datorează diferențelor dintre caracteristicile parentale (de exemplu: vârsta mamei, caracteristicile spermei) și sarcinilor multiple.

### Evenimente tromboembolice

La femeile cu boală tromboembolică recentă sau în curs sau la femeile cu factori de risc în general recunoscuți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt antecedentele personale sau heredocolaterale, tratamentul cu gonadotropine poate crește și mai mult riscul agravării sau apariției acestor evenimente. La aceste femei, beneficiile administrării de gonadotropine trebuie puse în balanță cu riscurile. Totuși, trebuie menționat că și sarcina, precum și SHSO prezintă, de asemenea, un risc crescut de evenimente tromboembolice.

### Tratamentul la bărbați

Concentrațiile mari de FSH endogen sunt elocvente pentru disfuncția testiculară primară. Astfel de pacienți nu răspund la tratament cu GONAL-f/hCG. GONAL-f nu trebuie utilizat când nu poate fi obținut un răspuns efectiv.

Analiza spermei este recomandată la 4-6 luni după începerea tratamentului, ca parte a evaluării răspunsului.

### Conținutul de sodiu

GONAL-f conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a GONAL-f cu alte medicamente pentru stimularea ovulației (de exemplu hCG, citrat de clomifen) poate potența răspunsul folicular, în timp ce utilizarea concomitentă a unui agonist sau antagonist GnRH care induce desensibilizarea hipofizară poate necesita mărirea dozei de GONAL-f necesară obținerii unui răspuns ovarian adecvat. Nu au fost raportate interacțiuni semnificative cu alte medicamente pentru GONAL-f.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există indicații privind administrarea GONAL-f în timpul sarcinii. Datele provenind de la un număr limitat de sarcini expuse (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale folitropinei alfa.

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect teratogen (vezi pct. 5.3).

În cazul expunerii în timpul sarcinii, nu există suficiente date clinice pentru a exclude orice efect teratogen al GONAL-f.

##### Alăptarea

GONAL-f nu este indicat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Gonal-f este indicat pentru utilizare în tratamentul infertilității (vezi pct. 4.1).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se preconizează că GONAL-f nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefaleea, chisturile ovariene și reacțiile la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării).

S-a raportat frecvent sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO) ușor sau moderat, iar acesta trebuie luat în considerare drept un risc intrinsec al procedurii de stimulare. SHSO sever este mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4).

Foarte rar poate apărea tromboembolie (vezi pct. 4.4).

##### Lista reacțiilor adverse

Terminologia cu privire la frecvență utilizată în continuare se definește după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

##### Tratamentul la femei

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

#### Tulburări vasculare

Foarte rare: Tromboembolie (atât în asociere cu SHSO, cât și separat)

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Durere abdominală, distensie abdominală, disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: Chisturi ovariene

Frecvente: SHSO ușor sau moderat (incluzând simptomatologia asociată)

Mai puțin frecvente: SHSO sever (incluzând simptomatologia asociată) (vezi pct. 4.4)

Rare: Complicații ale SHSO sever

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Tratamentul la bărbați

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții de hipersensibilitate ușoare până la severe, incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Exacerbarea sau înrăutățirea astmului bronșic

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Ginecomastie, varicocel

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu durere, eritem, hematom, edem și/sau iritație la locul injectării)

#### Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Efectele unei supradoze de GONAL-f sunt necunoscute, totuși există posibilitatea apariției SHSO (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, gonadotropine, codul ATC: G03GA05

La femei, cel mai important efect rezultat după administrarea parenterală a FSH este dezvoltarea foliculilor de Graaf maturi. La femeile cu anovulație, scopul terapiei cu GONAL-f este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de hCG.

#### Eficacitate și siguranță clinică la femei

În studiile clinice, pacientele cu deficit sever de FSH și LH au fost definite ca având o concentrație plasmatică de LH endogen < 1,2 UI/l măsurată într-un laborator central. Totuși, trebuie avut în vedere că există variații între determinările LH efectuate în diferite laboratoare.

În studiile clinice, compararea r-hFSH (folitropină alfa) și FSH urinar folosite în TRA (vezi tabelul de mai jos) și în inducerea ovulației, a arătat că GONAL-f a fost mai potent decât FSH-ul urinar, acest lucru fiind exprimat prin doze totale mai mici și printr-o perioadă de tratament mai scurtă necesare pentru inițierea maturării foliculare.

În TRA, GONAL-f administrat într-o doză totală mai mică și pe o perioadă mai scurtă de tratament față de FSH-ul urinar, a dus la un număr mai mare de ovocite recoltate comparativ cu FSH-ul urinar.

Tabel: Rezultatele studiului GF 8407 (studiu randomizat pe grupuri paralele ce compară eficacitatea și siguranța GONAL-f cu FSH-ul urinar în tehnicile de reproducere asistată)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>FSH urinar (n = 116)</b>
Număr de ovocite recoltate	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Număr de zile necesare de stimulare cu FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Doza totală de FSH necesară (număr de fiole de 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesar să se crească doza (%)	56,2	85,3

Diferențele între cele 2 grupuri au fost semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) pentru toate criteriile enumerate.

#### Eficacitate și siguranță clinică la bărbați

La bărbații cu deficit de FSH, GONAL-f administrat concomitent cu hCG timp de cel puțin 4 luni induce spermatogeneza.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, folitropina alfa este distribuită în lichidul din spațiul extracelular cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 2 ore și eliminat din corp cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ o zi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul total sunt de 10 l, respectiv de 0,6 l/oră. O optime din doza de folitropină alfa se excretă prin urină.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%. După administrarea repetată, folitropina alfa se acumulează de 3 ori atingând starea de echilibru în decurs de 3-4 zile. La femeile la care secreția endogenă de gonadotropine este diminuată, folitropina alfa a avut

totuși un efect de stimulare foliculară și de steroidogeneză, chiar dacă nivelurile de LH nu pot fi determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea în plus față de cele menționate la alte puncte din acest RCP.

S-a observat fertilitate scăzută la șobolanii expuși la doze farmacologice de folitropină alfa ( $\geq 40$  UI/kg/zi) pe perioade lungi, prin scăderea fecundității.

Administrată în doze mari ( $\geq 5$  UI/kg/zi) folitropina alfa determină scăderea numărului de fetuși viabili fără a fi teratogenă, iar distocia a fost similară celei observate în cazul administrării de gonadotropină umană de menopauză (hMG) urinară. Totuși, deoarece GONAL-f este contraindicat în sarcină, aceste date au o relevanță clinică limitată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Poloxamer 188  
Zahăr  
Metionină  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat  
m-Crezol  
Acid fosforic concentrat  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C. Pacientul trebuie să noteze data primei utilizări pe GONAL-f stilou injector (pen) preumplut.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Înainte de prima deschidere și pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi îndepărtat din frigider, fără a mai fi refrigerat, pentru o perioadă de până la 3 luni, fiind păstrat la cel mult 25°C. Medicamentul trebuie aruncat dacă nu a fost utilizat în 3 luni.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare în cursul utilizării, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

1,5 ml soluție injectabilă într-un cartuș de 3 ml (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutilic) al pistonului și un capac fără filet, sertizat din aluminiu, cu inserție din cauciuc negru.

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut și 20 ace pentru administrare.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Vezi „Instrucțiuni de utilizare”.

Soluția nu trebuie administrată dacă conține particule sau nu este limpede.

Orice soluție neutilizată trebuie aruncată în cel mult 28 zile de la prima utilizare.

GONAL-f 900 UI/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este astfel fabricat încât să nu permită înlăturarea cartușului.

Acele utilizate trebuie aruncate imediat după injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/035

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 octombrie 1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Merck Serono S.A.  
Succursale d'Aubonne  
Zone Industrielle de l'Ouriettaz  
1170 Aubonne  
Elveția

sau

Merck S.L.  
C/Batanes 1  
28760 Tres Cantos (Madrid)  
Spania

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)  
70026 Modugno (BA)  
Italia

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****GONAL-f 75 UI, CUTIE CU 1, 5, 10 FLACOANE ȘI 1, 5, 10 SERINGI PREUMPLUTE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 5,5 micrograme de folitropină alfa echivalent cu 75 UI. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 75 UI.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, metionină, polisorbit 20, acid fosforic concentrat și hidroxid de sodiu  
Solvent pentru soluție injectabilă: apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă  
1 seringă preumplută cu 1 ml de solvent

5 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă  
5 seringi preumplute cu 1 ml de solvent

10 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă  
10 seringi preumplute cu 1 ml de solvent

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

## **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se arunca orice soluție neutilizată.

## **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/025 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă  
1 seringă preumplută cu solvent

EU/1/95/001/026 5 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă  
5 seringi preumplute cu solvent

EU/1/95/001/027 10 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă  
10 seringi preumplute cu solvent

## **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie  
Serie solvent

## **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

## **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

## **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 75 ui

## **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 75 UI, ETICHETĂ DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 75 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
folitropină alfa  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

75 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 75 UI, ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru pulbere pentru soluție injectabilă pentru GONAL-f  
apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml/seringă preumplută

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, CUTIE CU 1 FLACON ȘI 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon multidoză conține 87 micrograme de folitropină alfa echivalent cu 1200 UI. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 600 UI.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, acid fosforic concentrat și hidroxid de sodiu  
Solvent pentru soluție injectabilă: apă pentru preparate injectabile, alcool benzilic 0,9%

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă  
1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent  
15 seringi pentru administrare gradate în unități FSH

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai pentru injecții multiple  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Seringa preumplută cu solvent trebuie utilizată doar pentru reconstituirea soluției.  
Soluția reconstituită din flacon trebuie utilizată doar pentru un singur pacient.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Înainte de reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se arunca orice soluție neutilizată după 28 zile.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/021 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă  
1 seringă preumplută cu solvent  
15 seringi pentru administrare

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie  
Serie solvent

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 1050 ui

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ETICHETĂ DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere pentru soluție injectabilă  
folitropină alfa  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. DATA DE RECONSTITUIRE**

Data:

**5. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**6. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1200 UI/flacon

**7. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent de utilizat cu GONAL-f 1050 UI/1,75 ml  
apă pentru preparate injectabile, alcool benzilic 0,9%

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml/seringă preumplută

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****GONAL-f 450 UI/0,75 ML, CUTIE CU 1 FLACON ȘI 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon multidoză conține 44 micrograme de folitropină alfa echivalent cu 600 UI. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 600 UI.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, acid fosforic concentrat și hidroxid de sodiu  
Solvent pentru soluție injectabilă: apă pentru preparate injectabile, alcool benzilic 0,9%

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă  
1 seringă preumplută cu 1 ml de solvent  
6 seringi pentru administrare gradate în unități FSH

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai pentru injecții multiple  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Seringa preumplută cu solvent trebuie utilizată doar pentru reconstituirea soluției.  
Soluția reconstituită din flacon trebuie utilizată doar pentru un singur pacient.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Înainte de reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se arunca orice soluție neutilizată după 28 zile.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/031 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă  
1 seringă preumplută cu solvent  
6 seringi pentru administrare

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie  
Serie solvent

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 450 ui

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ETICHETĂ DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere pentru soluție injectabilă  
folitropină alfa  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. DATA DE RECONSTITUIRE**

Data:

**5. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**6. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

600 UI/flacon

**7. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent de utilizat cu GONAL-f 450 UI/0,75 ml  
apă pentru preparate injectabile, alcool benzilic 0,9%

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml/seringă preumplută

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****GONAL-f 150 UI/0,25 ML STILOU INJECTOR (PEN), CUTIE CU 1 STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 150 UI/0,25 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 150 UI folitropină alfa, echivalent cu 11 micrograme, per 0,25 ml.  
Folitropină alfa, 600 UI/ml (echivalent cu 44 micrograme/ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă într-un stilou injector (pen) preumplut  
1 stilou injector (pen) preumplut multidoză  
4 ace pentru injectare

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C pentru o perioadă de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și ulterior trebuie aruncat.

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/036 soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
4 ace

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 150 ui/0,25 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

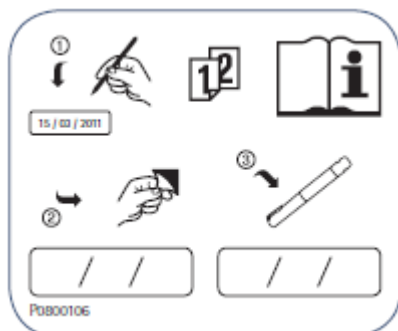
**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE STILOUL INJECTOR (PEN-UL)  
PREUMPLUT**

**GONAL-f 150 UI/0,25 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ**

*Va fi lipită o etichetă pe care pacientul va putea scrie data primei utilizări.*



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 150 UI/0,25 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 150 UI/0,25 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Perioada de valabilitate după prima utilizare: 28 zile

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

150 UI/0,25 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**GONAL-f 300 UI/0,5 ML STILOU INJECTOR (PEN), CUTIE CU 1 STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 300 UI/0,50 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 300 UI folitropină alfa, echivalent cu 22 micrograme, per 0,5 ml.  
Folitropină alfa, 600 UI/ml (echivalent cu 44 micrograme/ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă într-un stilou injector (pen) preumplut  
1 stilou injector (pen) preumplut multidoză  
8 ace pentru injectare

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C pentru o perioadă de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și ulterior trebuie aruncat.

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/033 soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
8 ace

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 300 ui/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

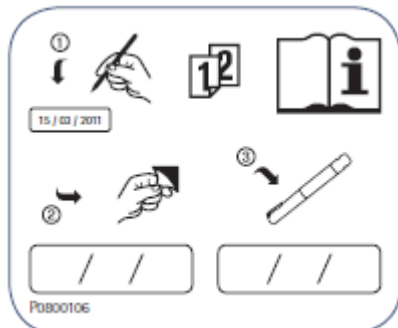
**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE STILOUL INJECTOR (PEN-UL)  
PREUMPLUT**

**GONAL-f 300 UI/0,5 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ**

*Va fi lipită o etichetă pe care pacientul va putea scrie data primei utilizări.*



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 300 UI/0,50 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 300 UI/0,50 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Perioada de valabilitate după prima utilizare: 28 zile

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

300 UI/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****GONAL-f 450 UI/0,75 ML, CUTIE CU 1 STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 450 UI folitropină alfa, echivalent cu 33 micrograme, per 0,75 ml.  
Folitropină alfa, 600 UI/ml (echivalent cu 44 micrograme/ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă într-un stilou injector (pen) preumplut  
1 stilou injector (pen) preumplut multidoză  
12 ace pentru injectare

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C pentru o perioadă de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și ulterior trebuie aruncat.

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/034 soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
12 ace

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 450 ui/0,75 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

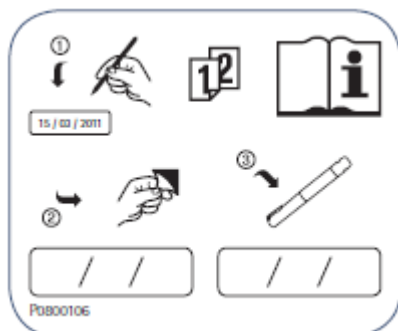
PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE STILOUL INJECTOR (PEN-UL)  
PREUMPLUT**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ**

*Va fi lipită o etichetă pe care pacientul va putea scrie data primei utilizări.*



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Perioada de valabilitate după prima utilizare: 28 zile

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

450 UI/0,75 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****GONAL-f 900 UI/1,5 ML STILOU INJECTOR (PEN), CUTIE CU 1 STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GONAL-f 900 UI/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut multidoză eliberează 900 UI folitropină alfa, echivalent cu 66 micrograme, per 1,5 ml.  
Folitropină alfa, 600 UI/ml (echivalent cu 44 micrograme/ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă într-un stilou injector (pen) preumplut  
1 stilou injector (pen) preumplut multidoză  
20 ace pentru injectare

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C pentru o perioadă de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și ulterior trebuie aruncat.

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile la cel mult 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/95/001/035 soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
20 ace

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

gonal-f 900 ui/1,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

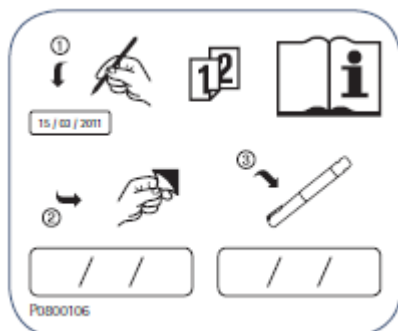
**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE STILOUL INJECTOR (PEN-UL)  
PREUMPLUT**

**GONAL-f 900 UI/1,5 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ**

*Va fi lipită o etichetă pe care pacientul va putea scrie data primei utilizări.*



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**GONAL-f 900 UI/1,5 ML STILOU INJECTOR (PEN), ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

GONAL-f 900 UI/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
folitropină alfa  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Perioada de valabilitate după prima utilizare: 28 zile

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

900 UI/1,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creștere a dimensiunilor ovarului sau prezența de pungi de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.

### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați GONAL-f**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## Utilizarea acestui medicament

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat).
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se injectează GONAL-f înainte ca dumneavoastră să vă puteți administra singur(ă) injecția.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și soluție”.

## Cât de mult să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI).

## Femei

### Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

### **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

### **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții adverse grave la femei

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

##### Reacții adverse grave la bărbați și la femei

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

##### Alte reacții adverse la femei:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșire a pielii, urticarie, umflare a feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

##### Alte reacții adverse la bărbați

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

Medicamentul trebuie administrat imediat după preparare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

GONAL-f nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași injecție, cu excepția lutropinei alfa pentru care studiile au arătat că amestecarea și injectarea concomitentă nu afectează niciuna dintre cele două substanțe active.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Fiecare flacon conține 5,5 micrograme de folitropină alfa.
- După prepararea soluției finale pentru injecție, fiecare mililitru de soluție conține 75 UI (5,5 micrograme) de folitropină alfa.
- Celelalte componente sunt zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, metionină, polisorbat 20, acid fosforic concentrat și hidroxid de sodiu.
- Solventul este apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca pulbere și solvent utilizate pentru prepararea unei soluții injectabile.
- Pulberea conține pelete albe într-un flacon din sticlă.
- Solventul este un lichid incolor și limpede într-o seringă preumplută care conține 1 ml.
- GONAL-f este disponibil în ambalaje cu 1, 5, 10 flacoane cu pulbere împreună cu numărul corespunzător de seringi preumplute cu solvent. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## CUM SĂ PREPARAȚI ȘI SĂ UTILIZAȚI GONAL-f PULBERE ȘI SOLVENT

- Această secțiune vă prezintă cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent.
- Înainte de începerea preparării, vă rugăm ca mai întâi să citiți aceste instrucțiuni în întregime.
- Administrați injecția la aceeași oră în fiecare zi.

### 1. Spălați-vă mâinile și alegeți o zonă curată

- Este important ca mâinile dumneavoastră, precum și obiectele pe care le utilizați să fie cât mai curate posibil.
- Un loc potrivit ar fi o masă sau o suprafață curată din bucătărie.

### 2. Pregătiți și așezați tot ce este necesar:

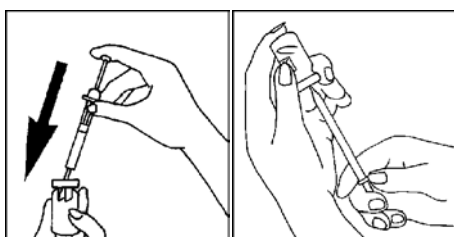
- 1 seringă preumplută cu solvent (lichidul limpede)
- 1 flacon ce conține GONAL-f (pulberea albă)
- 1 ac pentru preparare
- 1 ac fin pentru injectare sub piele

Articole care nu sunt furnizate în cutie:

- 2 tampoane cu alcool
- 1 recipient pentru obiecte ascuțite

### 3. Prepararea soluției

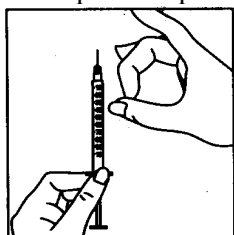
- Îndepărtați capacul protector al flaconului cu pulbere și al seringii preumplute.
- Fixați acul pentru preparare la seringă preumplută, introduceți-l în flaconul cu pulbere și injectați lent tot solventul. Mișcați ușor și circular flaconul fără a scoate seringă. Nu agitați.
- Verificați dacă soluția rezultată este clară și nu conține particule.
- Întoarceți flaconul invers și trageți ușor soluția în seringă trăgând pistonul.
- Îndepărtați seringă de flacon și așezați-o cu atenție pe suprafața de lucru. Nu atingeți acul și nu permiteți ca acul să atingă vreo suprafață.



(Dacă vi s-a prescris mai mult de un flacon de GONAL-f, reinjectați încet soluția în alt flacon cu pulbere până veți avea toate flacoanele prescrise dizolvate în soluție. Dacă vi s-a prescris administrarea de GONAL-f împreună cu lutropină alfa, puteți amesteca cele două medicamente, aceasta fiind o alternativă la injectarea fiecărui produs pe rând. După dizolvarea pulberii de lutropină alfa, se trage soluția înapoi în seringă și se reinjectează în flaconul ce conține GONAL-f. O dată ce pulberea s-a dizolvat, se trage soluția înapoi în seringă. Se verifică aspectul soluției și nu se administrează în cazul în care soluția nu este clară. Într-un ml de solvent se pot dizolva până la trei flacoane cu pulbere.)

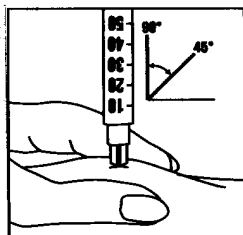
#### 4. Pregătirea seringii pentru injecție

- Schimbați acul de preparare cu cel fin.
- Îndepărtați bulele de aer: dacă vedeți bule de aer în seringă, țineți seringa cu acul îndreptat în sus și loviți-o ușor până când toate bulele de aer sunt colectate în partea de sus. Împingeți pistonul până sunt eliminate toate bulele de aer.



#### 5. Injecția dozei

- Injecția soluția imediat: Medicul dumneavoastră sau asistenta v-au sfătuit deja unde să faceți injecția (de exemplu: abdomen, partea anterioară a coapsei). Pentru a reduce la minimum iritația pielii, selectați în fiecare zi un alt loc pentru injecție.
- Dezinfectați suprafața de piele aleasă cu un tampon cu alcool, prin mișcări circulare.
- Prindeți strâns între două degete o cută de piele și introduceți acul la un unghi de 45 până la 90 grade cu o mișcare bruscă.
- Injecția sub piele împingând ușor pistonul, așa cum ați fost instruiți. Nu injectați direct într-o venă. Așteptați cât timp este necesar pentru a injecta toată soluția.
- Scoateți imediat acul și ștergeți pielea cu un tampon cu alcool prin mișcări circulare.



#### 6. După injecție

Aruncați toate obiectele utilizate: După terminarea injecției aruncați imediat toate acele utilizate și ambalajele de sticlă în condiții de siguranță, preferabil într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Se va arunca soluția rămasă nefolosită.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creștere a dimensiunilor ovarului sau prezența de punji de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.

### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Când este reconstituit cu solvenul furnizat, acest medicament conține 1,23 mg alcool benzilic per fiecare doză de 75 UI, care este echivalent cu 9,45 mg/ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

### 3. Cum să utilizați GONAL-f

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Utilizarea acestui medicament

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat). Soluția preparată poate fi utilizată pentru mai multe injecții.
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se injectează GONAL-f înainte ca dumneavoastră să vă puteți administra singur(ă) injecția.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și soluție”.

#### Cât de mult să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI), care corespund gradațiilor de pe seringile pentru administrare furnizate în ambalaj.

Dacă utilizați altă seringă care este marcată în mililitri (ml) în loc de UI, puteți afla cantitatea injectabilă corectă în ml din tabelul următor:

Doza injectabilă (UI)	Volumul injectabil (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

#### Femei

##### **Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație**

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

## **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

## **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave la femei**

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

### **Reacții adverse grave la bărbați și la femei**

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

### **Alte reacții adverse la femei:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație



Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșire a pielii, urticarie, umflare a feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Alte reacții adverse la bărbați**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

După prepararea soluției, aceasta poate fi păstrată pentru cel mult 28 zile.

- Vă rugăm să notați pe flaconul de GONAL-f data la care ați preparat soluția.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați soluția de GONAL-f rămasă în flacon după 28 zile.

La sfârșitul tratamentului, soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași injecție.  
GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pulbere nu se va face în amestec cu alte recipiente GONAL-f în același flacon sau seringă.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Fiecare flacon conține 1200 UI folitropină alfa.
- După reconstituire, 1,75 ml de soluție conțin 1050 UI (77 micrograme) de folitropină alfa, adică un mililitru de soluție conține 600 UI (44 micrograme).
- Celelalte componente sunt zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, acid fosforic concentrat și hidroxid de sodiu.
- Solventul conține apă pentru preparate injectabile și alcool benzilic.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca pulbere și solvent utilizate pentru prepararea unei soluții injectabile.
- Pulberea conține pelete albe într-un flacon multidoză din sticlă.
- Solventul este un lichid incolor și limpede într-o seringă preumplută care conține 2 ml.
- GONAL-f este disponibil în ambalaje cu 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent și 15 seringi pentru administrare gradate în Unități Internaționale (UI FSH).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## CUM SĂ PREPARAȚI ȘI SĂ UTILIZAȚI GONAL-f PULBERE ȘI SOLVENT

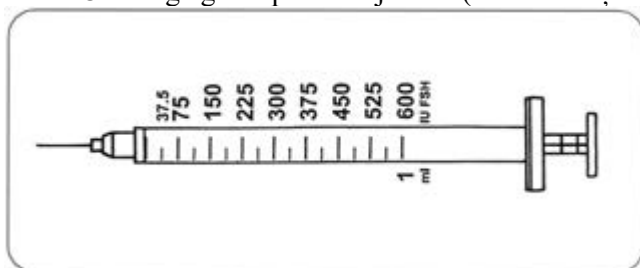
- Această secțiune vă prezintă cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent.
- Înainte de începerea preparării, vă rugăm să citiți mai întâi aceste instrucțiuni în întregime.
- Administrați injecția la aceeași oră în fiecare zi.

### 1. Spălați-vă mâinile și alegeți o zonă curată

- Este important ca mâinile dumneavoastră, precum și obiectele pe care le utilizați să fie cât mai curate posibil.
- Un loc potrivit ar fi o masă sau o suprafață curată din bucătărie.

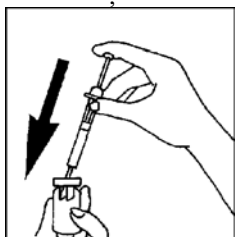
### 2. Pregătiți și așezați tot ce este necesar:

- 2 tampoane cu alcool
- Seringa preumplută ce conține solventul (lichidul limpede)
- Flaconul ce conține GONAL-f (pulberea albă)
- O seringă goală pentru injectare (vezi ilustrația de mai jos)



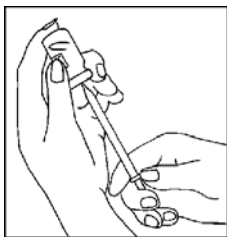
### 3. Prepararea soluției

- Îndepărtați capacul protector al flaconului cu pulbere și al seringii preumplute.
- Luați seringă preumplută, introduceți acul în flaconul cu pulbere și injectați încet tot solventul în flaconul cu pulbere.
- Îndepărtați seringă de flacon și aruncați-o (fixați capacul protector pentru a evita vătămările).
- Acest flacon conține mai multe doze de GONAL-f. Veți păstra acest flacon mai multe zile și veți administra în fiecare zi numai doza prescrisă.



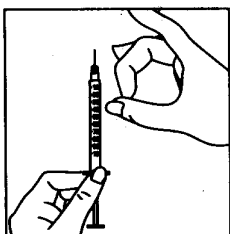
### 4. Pregătirea seringii pentru injecție

- Rotiți ușor flaconul cu GONAL-f pregătit la pasul 3, nu agitați. Verificați ca soluția să fie limpede și să nu conțină particule.
- Luați seringă pentru injectare și umpleți-o cu aer trăgând pistonul până la doza corectă exprimată în Unități Internaționale (UI FSH).
- Introduceți acul în flacon, întoarceți flaconul invers și introduceți aerul în flacon.
- Extrageți doza prescrisă de GONAL-f în seringă pentru administrare trăgând pistonul până ce ajunge la doza corectă exprimată în UI FSH.



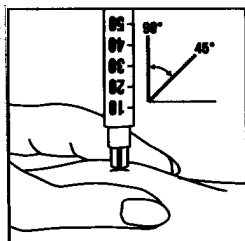
## 5. Îndepărtarea bulelor de aer

- Dacă vedeți bule de aer în seringă, țineți seringa cu acul îndreptat în sus și loviți-o ușor până când toate bulele de aer sunt colectate în partea de sus. Împingeți pistonul până sunt eliminate toate bulele de aer.



## 6. Injectarea dozei

- Injectați soluția imediat: Medicul dumneavoastră sau asistenta v-au sfătuit deja unde să faceți injecția (de exemplu: abdomen, partea anterioară a coapsei). Pentru a reduce la minimum iritația pielii, selectați în fiecare zi un alt loc pentru injecție.
- Dezinfectați suprafața de piele aleasă cu un tampon cu alcool, prin mișcări circulare.
- Prindeți strâns între două degete o cută de piele și introduceți acul la un unghi de 45 până la 90 grade cu o mișcare bruscă.
- Injectați sub piele împingând ușor pistonul, așa cum ați fost instruiți. Nu injectați direct într-o venă. Așteptați cât timp este necesar pentru a injecta toată soluția.
- Scoateți imediat acul și ștergeți pielea cu un tampon cu alcool prin mișcări circulare.



## 7. După injecție

- După terminarea injecției, aruncați imediat toate seringile folosite în condiții de siguranță, preferabil într-un recipient pentru obiecte ascuțite.
- Păstrați flaconul din sticlă ce conține soluția preparată într-un loc sigur. Puteți avea nevoie din nou de acesta. Soluția preparată este numai pentru uzul dumneavoastră și nu trebuie dată altor pacienți.
- Pentru alte injecții cu soluția preparată de GONAL-f repetați etapele de la 4 la 7.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creșterea dimensiunilor ovarului sau prezența de pungi de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.

### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu și alcool benzilic**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Când este reconstituit cu solventul furnizat, acest medicament conține 1,23 mg alcool benzilic per fiecare doză de 75 UI, care este echivalent cu 9,45 mg/ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

### 3. Cum să utilizați GONAL-f

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Utilizarea acestui medicament

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat). Soluția preparată poate fi utilizată pentru mai multe injecții.
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se injectează GONAL-f înainte ca dumneavoastră să vă puteți administra singur(ă) injecția.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și soluție”.

#### Cât de mult să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI), care corespund gradațiilor de pe seringile pentru administrare furnizate în ambalaj.

Dacă utilizați altă seringă care este marcată în mililitri (ml) în loc de UI, puteți afla cantitatea injectabilă corectă în ml din tabelul următor:

Doza injectabilă (UI)	Volumul injectabil (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

#### Femei

##### Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.



Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

## **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

## **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave la femei**

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

### **Reacții adverse grave la bărbați și la femei**

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

### **Alte reacții adverse la femei:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșire a pielii, urticarie, umflare a feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Alte reacții adverse la bărbați**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de reconstituire, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

După prepararea soluției, aceasta poate fi păstrată pentru cel mult 28 zile.

- Vă rugăm să notați pe flaconul de GONAL-f data la care ați preparat soluția.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați soluția de GONAL-f rămasă în flacon după 28 zile.

La sfârșitul tratamentului, soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași injecție.  
GONAL-f 450 UI/0,75 ml pulbere nu se va face în amestec cu alte recipiente GONAL-f în același flacon sau seringă.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Fiecare flacon conține 600 UI folitropină alfa.
- După reconstituire, 0,75 ml de soluție conțin 450 UI (33 micrograme) de folitropină alfa, adică un mililitru de soluție conține 600 UI (44 micrograme).
- Celelalte componente sunt zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, acid fosforic concentrat și hidroxid de sodiu.
- Solventul conține apă pentru preparate injectabile și alcool benzilic.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca pulbere și solvent utilizate pentru prepararea unei soluții injectabile.
- Pulberea conține pelete albe într-un flacon multidoză din sticlă.
- Solventul este un lichid incolor și limpede într-o seringă preumplută care conține 1 ml.
- GONAL-f este disponibil în ambalaje cu 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent și 6 seringi pentru administrare gradate în Unități Internaționale (UI FSH).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## CUM SĂ PREPARAȚI ȘI SĂ UTILIZAȚI GONAL-f PULBERE ȘI SOLVENT

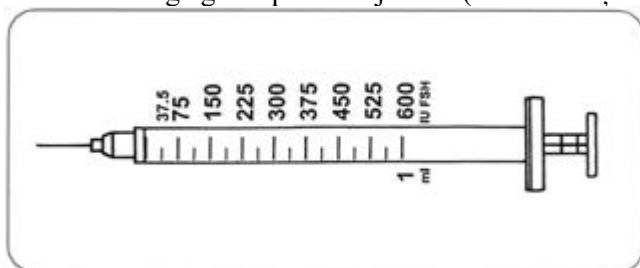
- Această secțiune vă prezintă cum să preparați și să utilizați GONAL-f pulbere și solvent.
- Înainte de începerea preparării, vă rugăm să citiți mai întâi aceste instrucțiuni în întregime.
- Administrați injecția la aceeași oră în fiecare zi.

### 1. Spălați-vă mâinile și alegeți o zonă curată

- Este important ca mâinile dumneavoastră, precum și obiectele pe care le utilizați să fie cât mai curate posibil.
- Un loc potrivit ar fi o masă sau o suprafață curată din bucătărie.

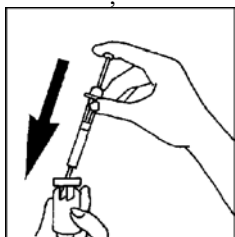
### 2. Pregătiți și așezați tot ce este necesar:

- 2 tampoane cu alcool
- Seringa preumplută ce conține solventul (lichidul limpede)
- Flaconul ce conține GONAL-f (pulberea albă)
- O seringă goală pentru injectare (vezi ilustrația de mai jos)



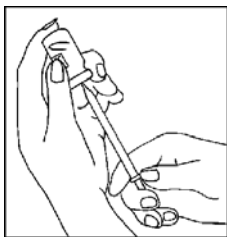
### 3. Prepararea soluției

- Îndepărtați capacul protector al flaconului cu pulbere și al seringii preumplute.
- Luați seringă preumplută, introduceți acul în flaconul cu pulbere și injectați încet tot solventul în flaconul cu pulbere.
- Îndepărtați seringă de flacon și aruncați-o (fixați capacul protector pentru a evita vătămările).
- Acest flacon conține mai multe doze de GONAL-f . Veți păstra acest flacon mai multe zile și veți administra în fiecare zi numai doza prescrisă.



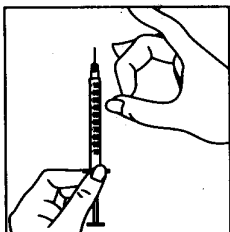
### 4. Pregătirea seringii pentru injecție

- Rotiți ușor flaconul cu GONAL-f pregătit la pasul 3, nu agitați. Verificați ca soluția să fie limpede și să nu conțină particule.
- Luați seringă pentru injectare și umpleți-o cu aer trăgând pistonul până la doza corectă exprimată în Unități Internaționale (UI FSH).
- Introduceți acul în flacon, întoarceți flaconul invers și introduceți aerul în flacon.
- Extrageți doza prescrisă de GONAL-f în seringă pentru administrare trăgând pistonul până ce ajunge la doza corectă exprimată în UI FSH.



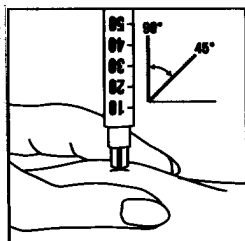
## 5. Îndepărtarea bulelor de aer

- Dacă vedeți bule de aer în seringă, țineți seringa cu acul îndreptat în sus și loviți-o ușor până când toate bulele de aer sunt colectate în partea de sus. Împingeți pistonul până sunt eliminate toate bulele de aer.



## 6. Injectarea dozei

- Injectați soluția imediat: Medicul dumneavoastră sau asistenta v-au sfătuit deja unde să faceți injecția (de exemplu: abdomen, partea anterioară a coapsei). Pentru a reduce la minimum iritația pielii, selectați în fiecare zi un alt loc pentru injecție.
- Dezinfectați suprafața de piele aleasă cu un tampon cu alcool, prin mișcări circulare.
- Prindeți strâns între două degete o cută de piele și introduceți acul la un unghi de 45 până la 90 grade cu o mișcare bruscă.
- Injectați sub piele împingând ușor pistonul, așa cum ați fost instruiți. Nu injectați direct într-o venă. Așteptați cât timp este necesar pentru a injecta toată soluția.
- Scoateți imediat acul și ștergeți pielea cu un tampon cu alcool prin mișcări circulare.



## 7. După injecție

- După terminarea injecției, aruncați imediat toate seringile folosite în condiții de siguranță, preferabil într-un recipient pentru obiecte ascuțite.
- Păstrați flaconul din sticlă ce conține soluția preparată într-un loc sigur. Puteți avea nevoie din nou de acesta. Soluția preparată este numai pentru uzul dumneavoastră și nu trebuie dată altor pacienți.
- Pentru alte injecții cu soluția preparată de GONAL-f repetați etapele de la 4 la 7.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 150 UI/0,25 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Instrucțiuni de utilizare

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femei care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creștere a dimensiunilor ovarului sau prezența de punji de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.



### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să utilizați GONAL-f

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Utilizarea acestui medicament

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat). Stiloul injector (pen) preumplut poate fi utilizat pentru mai multe injecții.
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se utilizează GONAL-f stilou injector (pen) preumplut pentru a injecta medicamentul.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Instrucțiuni de utilizare”.

#### Cât de mult să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI).

#### Femei

##### **Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație**

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

##### **Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu

5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

### **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

### **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții adverse grave la femei

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

##### Reacții adverse grave la bărbați și la femei

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

##### Alte reacții adverse la femei:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșirea pielii, urticarie, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

##### Alte reacții adverse la bărbați

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cartușului sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C timp de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și dacă nu a fost utilizat în 3 luni, trebuie aruncat.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

Vă rugăm să notați pe GONAL-f stilou injector (pen-ul) preumplut data primei utilizări. În acest scop, este furnizată o etichetă cu „Instrucțiuni de utilizare”.

- După prima deschidere, stiloul injector (pen) poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile în afara frigiderului (la cel mult 25°C).
- Nu utilizați medicamentul rămas în stiloul injector (pen) preumplut după 28 zile.

La sfârșitul tratamentului, soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Un mililitru de lichid conține 600 UI (44 micrograme) de folitropină alfa. Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză eliberează 150 UI (11 micrograme) per 0,25 ml.
- Celelalte componente sunt poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca lichid injectabil incolor și limpede în stilou injector (pen) preumplut.
- Este ambalat în cutii cu 1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de utilizare

### GONAL-f STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT 150 UI/0,25 ml

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
Folitropină alfa

#### Cuprins

---

1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut
2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injecție
5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră
6. Injecția dozei
7. După injecție
8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut (a se vedea tabelul de la sfârșit)

**Atenționare:** Vă rugăm să citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza GONAL-f stilou injector (pen) preumplut. Respectați întocmai procedura, deoarece poate fi diferită de experiența dumneavoastră din trecut.

#### 1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

---

- Nu utilizați stiloul injector (pen) în comun cu alte persoane. Stiloul injector (pen) este destinat numai injecției subcutanate.
- Cifrele de pe **Fereastra de feedback a dozei** sunt exprimate în Unități Internaționale sau UI. Medicul dumneavoastră v-a indicat câte UI trebuie să vă injectați în fiecare zi.
- Cifrele afișate în **Fereastra de feedback a dozei** vă ajută să:
  - a. Configurați doza prescrisă.



- b. Verificați injecția completă.



- c. Citiți doza care mai trebuie injectată cu un al doilea stilou injector (pen).



- Administrați-vă injecția la aceeași oră în fiecare zi. Exemplu:
- Medicul dumneavoastră/farmacistul vă va spune de câte stilouri injectoare (pen) este nevoie pentru a vă administra tratamentul complet.



## 2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

Pe ultima pagină este inclus un jurnal de tratament.

Utilizați jurnalul de tratament pentru a înregistra numărul de UI injectate pe care le utilizați de fiecare dată.

- Înregistrați numărul zilei de tratament (1), data (2) și ora (3) administrării injecției.
- Pe prima linie a tabelului este deja înregistrat pentru dumneavoastră volumul stiloului injector (pen) al dumneavoastră (4).
- Înregistrați doza prescrisă la pct. „Doza prescrisă” (5).
- Verificați că ați configurat doza corectă înainte de injectare (6).
- După injectare, citiți numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei**.
- Confirmați că ați primit o injecție completă (7) sau înregistrați numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei** dacă acesta nu este „0” (8).
- Atunci când este necesar, administrați-vă o injecție cu ajutorul unui al doilea stilou injector (pen), configurând doza rămasă notată la pct. „Cantitatea afișată după injectare” (8).
- Înregistrați această doză rămasă la pct. „Cantitatea stabilită pentru injectare” de pe rândul următor (6).

### ATENȚIE:

Utilizarea jurnalului dumneavoastră de tratament pentru a înregistra injecția(ile) zilnică(e) vă permite să verificați în fiecare zi dacă ați primit doza completă prescrisă.

Un exemplu de jurnal de tratament:

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen) <i>150 UI/0,25 ml</i>	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei		
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare	
Nr.1	10/06	07:00	150 UI	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.2	11/06/	07:00	150 UI	100	100	<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input checked="" type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate <b>50.</b> , utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.2	11/06	07:00	150 UI	N/C	<b>50</b>	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

**Notă:** Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

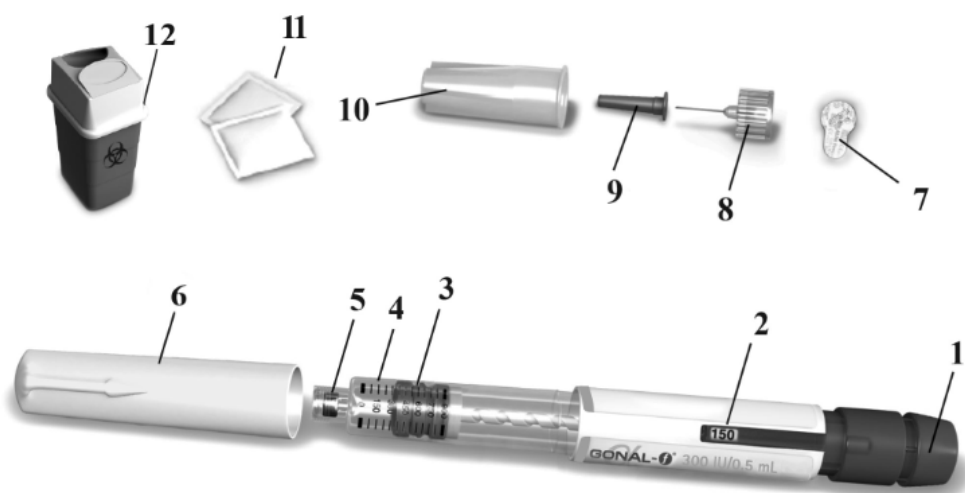
## 3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă.
- Găsiți o zonă curată și o **suprafață plană**.
- Verificați **data de expirare** de pe eticheta stiloului injector (pen).





- Strângeți tot ce aveți nevoie și puneți la îndemână:

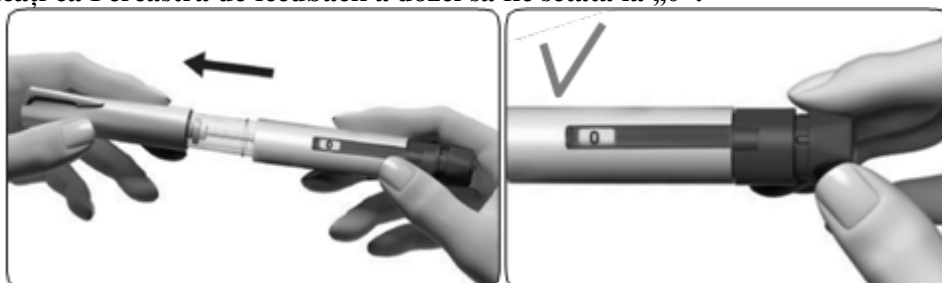


- |                                  |                                     |  |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| 1. Buton de stabilire a dozei    | 5. Conector cu filet pentru ac      | 9. Capacul interior al acului                    |
| 2. Fereastră de feedback a dozei | 6. Capacul stiloului injector (pen) | 10. Capacul exterior al acului                   |
| 3. Piston                        | 7. Sigiliu detașabil                | 11. Tampoane cu alcool                           |
| 4. Conținătorul rezervorului     | 8. Ac detașabil                     | 12. Recipient de eliminare a obiectelor ascuțite |

#### 4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare

##### 4.1. Scoateți capacul stiloului injector (pen)

##### 4.2. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să fie setată la „0”.



##### 4.3. Pregătiți acul pentru injectare

- Luați un ac nou – utilizați numai acele „de unică folosință” furnizate.
- Țineți strâns capacul exterior al acului.
- Verificați ca sigiliul detașabil de pe capacul exterior al acului să nu fie deteriorat sau slăbit.
- Îndepărtați sigiliul detașabil.

Exemplu de sigiliu în bună stare



Exemplu de sigiliu care nu este în bună stare



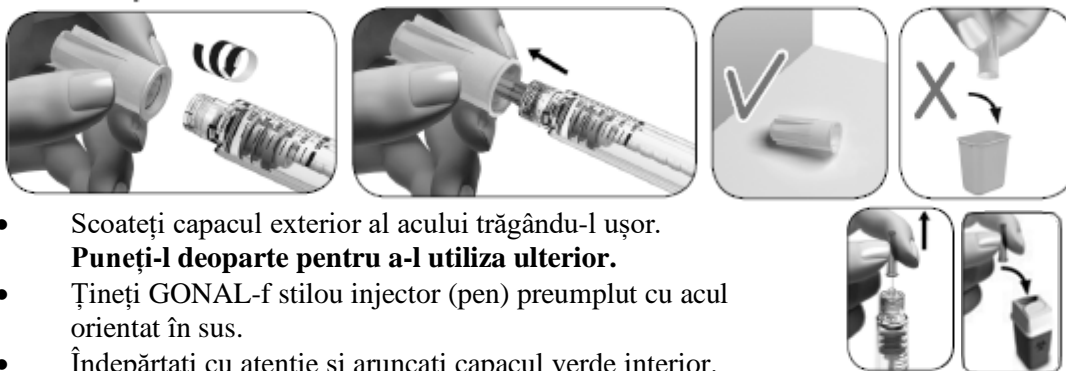
**ATENȚIE:**

*Dacă sigiliul detașabil este deteriorat sau slăbit, nu utilizați acul. Aruncați-l într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Luați un ac nou.*

**4.4. Atașați acul**

- Înșurubați vârful cu filet al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut în capacul exterior al acului până când simțiți o ușoară rezistență.

**Atenționare:** Nu fixați acul prea strâns, deoarece ar putea fi dificil de îndepărtat după administrarea injecției.

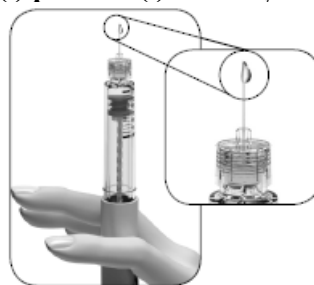


- Scoateți capacul exterior al acului trăgându-l ușor. **Puneți-l deoparte pentru a-l utiliza ulterior.**
- Țineți GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu acul orientat în sus.
- Îndepărtați cu atenție și aruncați capacul verde interior.

**4.5. Uitați-vă cu atenție la vârful acului pentru a detecta (o) mică(i) picătură(i) de soluție**

- Dacă vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție, treceți la **pct. 5: Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră.**

**Atenționare:** Verificați prezența picăturii(lor) **NUMAI PRIMA DATĂ** când utilizați un nou GONAL-f stilou injector (pen) preumplut, pentru a îndepărtat aerul din sistem.

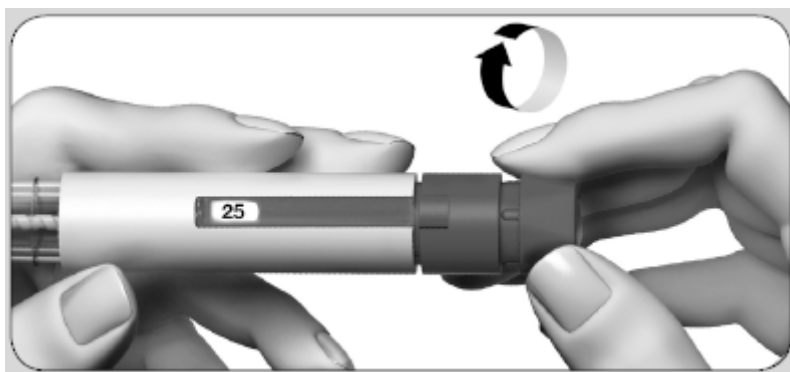


**ATENȚIE:**

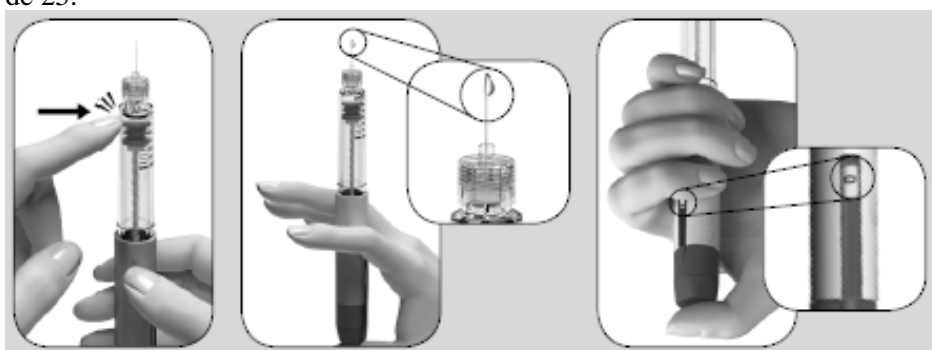
*Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) la vârful acului sau în apropiere **prima dată** când utilizați un nou stilou injector (pen), trebuie să parcurgeți pașii de pe pagina următoare.*

**Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție la vârful acului sau în apropiere prima dată când utilizați un nou stilou injector (pen):**

---



1. Răsuciți ușor butonul de stabilire a dozei în sensul acelor de ceasornic, până când **arată valoarea de 25** în Fereastra de feedback a dozei. Puteți răsuci înapoi butonul dozei dacă treceți de 25.



2. Țineți stiloul injector (pen) cu acul orientat în sus.
3. Loviți ușor conținătorul rezervorului.
4. Apăsăți butonul de stabilire a dozei **atât cât este posibil**. Va apărea o mică picătură de soluție la vârful acului.
5. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să arate „0”.
6. Treceți la pct. 5: **Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

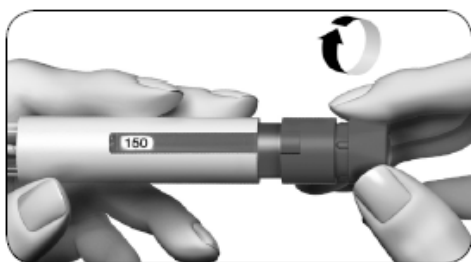
## **5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

---

### **5.1.** Stiloul injector (pen) conține folitropină alfa 150 UI.

- **Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este 150 UI.** Setarea minimă pentru o doză unică este 12,5 UI, iar doza poate fi crescută în trepte a câte 12,5 UI.

### **5.2.** Răsuciți butonul de stabilire a dozei până când apare doza dorită în Fereastra de feedback a dozei.

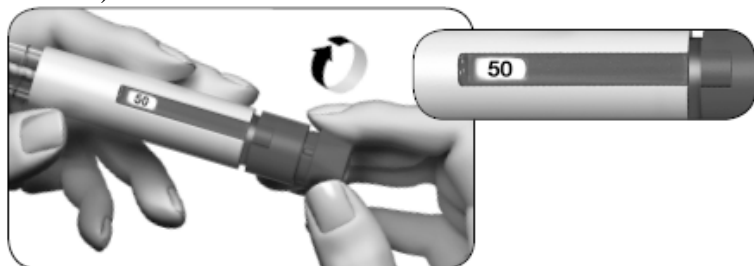


- Răsuciți **înainte** butonul de stabilire a dozei pentru a configura crescător doza



- Răsuciți **înapoi** butonul de stabilire a dozei pentru a corecta doza

- 5.3. Stabiliți doza prescrisă de către medicul dumneavoastră (în exemplul din imagine, aceasta este de 50 UI).

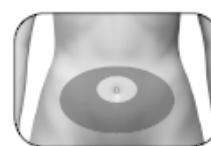


**Atenționare:** Verificați ca în Fereastra de feedback a dozei să apară **doza completă prescrisă** înainte de a trece la pasul următor.

## 6. Injectarea dozei

- 6.1. Alegeți un loc de injectare din zona în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a indicat să administrați injecția.

Pentru a reduce la minim iritarea pielii, selectați un loc de injectare diferit în fiecare zi.



Zona de injectare

- 6.2. Curățați pielea ștergând-o cu un tampon cu alcool.

- 6.3. Verificați încă o dată ca Fereastra de feedback a dozei să arate doza corectă.

- 6.4. Injectați doza așa cum ați fost instruit să o faceți de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

- Introduceți lent acul în piele, în întregime (1).



- **Apăsați butonul de stabilire a dozei atât cât este posibil și țineți-l apăsat pentru a efectua injecția completă.**

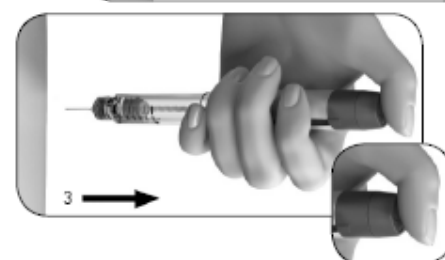
- Țineți apăsat butonul de stabilire a dozei timp de cel puțin 5 secunde, pentru a vă asigura că injectați doza completă (2). Cu cât este mai mare doza, cu atât va dura mai mult injectarea.



- Numărul care indică doza afișat în Fereastra de feedback a dozei va reveni la „0”.

- După cel puțin 5 secunde, scoateți acul din piele ținând în continuare apăsat butonul de stabilire a dozei (3).

- Eliberați butonul de stabilire a dozei.



**Atenționare:** Asigurați-vă că utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție.

## 7. După injecție

### 7.1. Verificați că ați administrat o injecție completă.

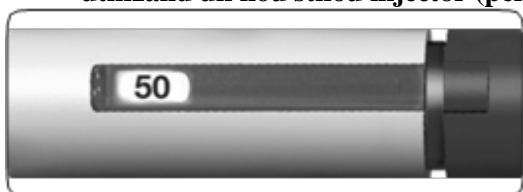
- Verificați dacă Fereastra de feedback a dozei arată „0”.



**Atenționare:** Dacă Fereastra de feedback a dozei arată un număr mai mare de „0”, GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut este gol și nu ați primit doza completă prescrisă.

### 7.2. Efectuați complet o injecție parțială (numai când este necesar)

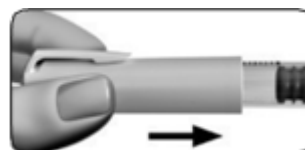
- Fereastra de feedback a dozei va arăta cantitatea omisă pe care trebuie să o injectați utilizând un nou stilou injector (pen).



- Repetați pct. 3 („Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut al dumneavoastră”) până la pct. 4 („Pregătirea GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injecție”) cu un al doilea stilou injector (pen).
- Stabiliți *doza la cantitatea omisă* pe care ați înregistrat-o în jurnalul de tratament sau la numărul indicat în continuare în Fereastra de feedback a dozei de pe stiloul injector (pen) anterior și injectați.

### 7.3. Îndepărtarea acului după fiecare injecție

- Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață plană.
- Țineți ferm GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut, cu o mână, și introduceți acul în capacul exterior al acului.
- Proptiți și împingeți pe o suprafață tare acul cu capacul pus, până auziți un clic („click”).
- Țineți de capacul exterior al acului și deșurubați acul **răsucind în sens invers acelor de ceas**.  
Eliminați acul utilizat în condiții de siguranță.
- Nu reutilizați niciodată un ac utilizat. Nu utilizați niciodată ace în comun cu alte persoane.
- Puneți la loc capacul pe stiloul injector (pen).



#### 7.4. Păstrarea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut


**ATENȚIE:**

*Nu păstrați niciodată stiloul injector (pen) cu acul atașat.  
Îndepărtați întotdeauna acul din GONAL-f stilou injector (pen) preumplut înainte de a pune la loc capacul stiloului injector.*

- Păstrați stiloul injector (pen) în ambalajul original, la loc sigur.
- Când stiloul injector (pen) este gol, întrebați farmacistul cum să îl eliminați.

**Atenționare:** Nu aruncați nici un medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

#### 8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen)  <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">150 UI/0,25 ml</span>	5 Doza prescrisă	6      7      8	
					Fereastra de feedback a dozei	
					Cantitatea stabilită pentru injectare	 Cantitatea afișată după injectare
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

Notă: Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

**Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în {LL/AAAA}.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 300 UI/0,50 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Instrucțiuni de utilizare

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femei care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creștere a dimensiunilor ovarului sau prezența de pungi de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.



### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să utilizați GONAL-f**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Utilizarea acestui medicament**

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat). Stiloul injector (pen) preumplut poate fi utilizat pentru mai multe injecții.
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se utilizează GONAL-f stilou injector (pen) preumplut pentru a injecta medicamentul.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Instrucțiuni de utilizare”.

#### **Cât de mult să utilizați**

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI).

#### **Femei**

##### **Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație**

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

##### **Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu

5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

### **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

### **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții adverse grave la femei

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

##### Reacții adverse grave la bărbați și la femei

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

##### Alte reacții adverse la femei:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșirea pielii, urticarie, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

##### Alte reacții adverse la bărbați

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cartușului sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C timp de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și dacă nu a fost utilizat în 3 luni, trebuie aruncat.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

Vă rugăm să notați pe GONAL-f stilou injector (pen-ul) preumplut data primei utilizări. În acest scop, este furnizată o etichetă cu „Instrucțiuni de utilizare”.

- După prima deschidere, stiloul injector (pen) poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile în afara frigiderului (la cel mult 25°C).
- Nu utilizați medicamentul rămas în stiloul injector (pen) preumplut după 28 zile.

La sfârșitul tratamentului, soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Un mililitru de lichid conține 600 UI (44 micrograme) de folitropină alfa. Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză eliberează 300 UI (22 micrograme) per 0,5 ml.
- Celelalte componente sunt poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca lichid injectabil incolor și limpede în stilou injector (pen) preumplut.
- Este ambalat în cutii cu 1 stilou injector (pen) preumplut și 8 ace de unică folosință.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de utilizare

### GONAL-f STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT 300 UI/0,5 ml

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
Folitropină alfa

#### Cuprins

---

1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut
2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare
5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră
6. Injectarea dozei
7. După injecție
8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut (a se vedea tabelul de la sfârșit)

**Atenționare:** Vă rugăm să citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza GONAL-f stilou injector (pen) preumplut. Respectați întocmai procedura, deoarece poate fi diferită de experiența dumneavoastră din trecut.

#### 1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

---

- Nu utilizați stiloul injector (pen) în comun cu alte persoane. Stiloul injector (pen) este destinat numai injectării subcutanate.
- Cifrele de pe **Fereastra de feedback a dozei** sunt exprimate în Unități Internaționale sau UI. Medicul dumneavoastră v-a indicat câte UI trebuie să vă injectați în fiecare zi.
- Cifrele afișate în **Fereastra de feedback a dozei** vă ajută să:
  - a. Configurați doza prescrisă.



- b. Verificați injectarea completă.



- c. Citiți doza care mai trebuie injectată cu un al doilea stilou injector (pen).



- Administrați-vă injecția la aceeași oră în fiecare zi. Exemplu:
- Medicul dumneavoastră/farmacistul vă va spune de câte stilouri injectoare (pen) este nevoie pentru a vă administra tratamentul complet.



## 2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

Pe ultima pagină este inclus un jurnal de tratament.

Utilizați jurnalul de tratament pentru a înregistra numărul de UI injectate pe care le utilizați de fiecare dată.

- Înregistrați numărul zilei de tratament (1), data (2) și ora (3) administrării injecției.
- Pe prima linie a tabelului este deja înregistrat pentru dumneavoastră volumul stiloului injector (pen) al dumneavoastră (4).
- Înregistrați doza prescrisă la pct. „Doza prescrisă” (5).
- Verificați că ați configurat doza corectă înainte de injectare (6).
- După injectare, citiți numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei**.
- Confirmați că ați primit o injecție completă (7) sau înregistrați numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei** dacă acesta nu este „0” (8).
- Atunci când este necesar, administrați-vă o injecție cu ajutorul unui al doilea stilou injector (pen), configurând doza rămasă notată la pct. „Cantitatea afișată după injectare” (8).
- Înregistrați această doză rămasă la pct. „Cantitatea stabilită pentru injectare” de pe rândul următor (6).

### ATENȚIE:

Utilizarea jurnalului dumneavoastră de tratament pentru a înregistra injecția(ile) zilnică(e) vă permite să verificați în fiecare zi dacă ați primit doza completă prescrisă.

Un exemplu de jurnal de tratament:

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen) <small>300 UI/0,5 ml</small>	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei		
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare	
Nr.1	10/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.2	11/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.3	12/06/	07:00	300 UI	125	125	<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input checked="" type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate <b>75</b> ..utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.3	12/06	07:00	300 UI	N/C	<b>75</b>	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

**Notă:** Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

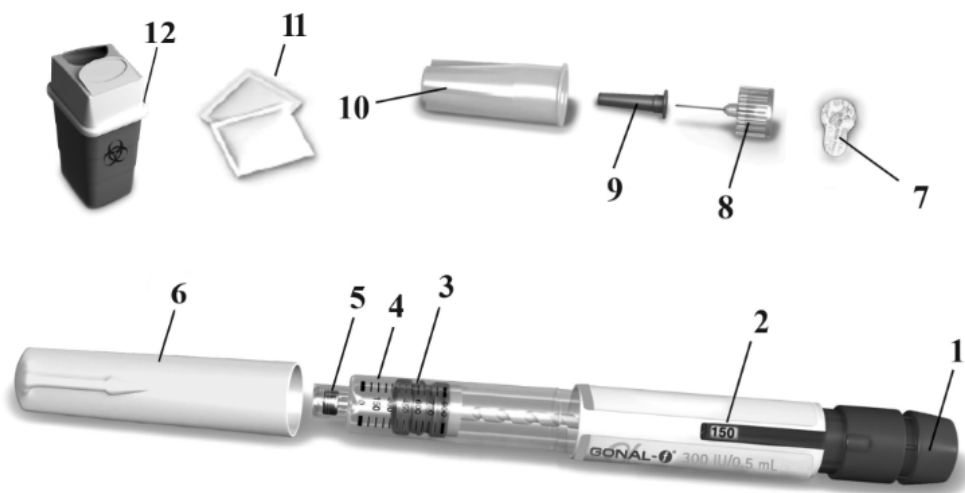
## 3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă.
- Găsiți o zonă curată și o **suprafață plană**.
- Verificați **data de expirare** de pe eticheta stiloului injector (pen).





- Strângeți tot ce aveți nevoie și puneți la îndemână:

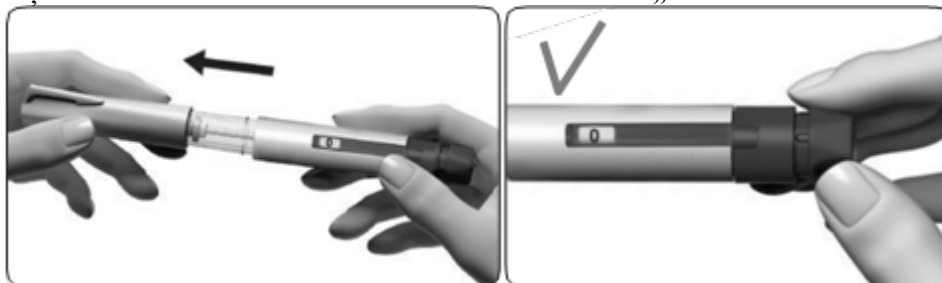


- |                                  |                                     |  |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| 1. Buton de stabilire a dozei    | 5. Conector cu filet pentru ac      | 9. Capacul interior al acului                    |
| 2. Fereastră de feedback a dozei | 6. Capacul stiloului injector (pen) | 10. Capacul exterior al acului                   |
| 3. Piston                        | 7. Sigiliu detașabil                | 11. Tampoane cu alcool                           |
| 4. Conținătorul rezervorului     | 8. Ac detașabil                     | 12. Recipient de eliminare a obiectelor ascuțite |

#### 4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare

##### 4.1. Scoateți capacul stiloului injector (pen)

##### 4.2. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să fie setată la „0”.



##### 4.3. Pregătiți acul pentru injectare

- Luați un ac nou – utilizați numai acele „de unică folosință” furnizate.
- Țineți strâns capacul exterior al acului.
- Verificați ca sigiliul detașabil de pe capacul exterior al acului să nu fie deteriorat sau slăbit.
- Îndepărtați sigiliul detașabil.

Exemplu de sigiliu în bună stare



Exemplu de sigiliu care nu este în bună stare



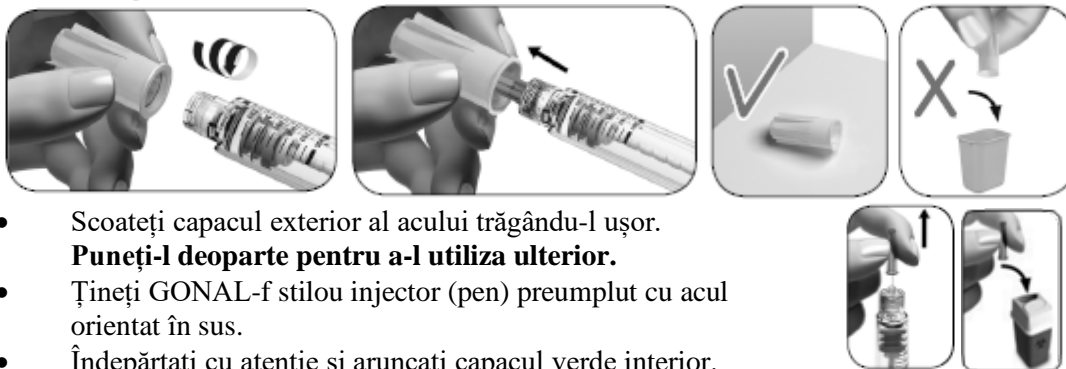
**ATENȚIE:**

*Dacă sigiliul detașabil este deteriorat sau slăbit, nu utilizați acul. Aruncați-l într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Luați un ac nou.*

**4.4. Atașați acul**

- Înșurubați vârful cu filet al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut în capacul exterior al acului până când simțiți o ușoară rezistență.

**Atenționare:** Nu fixați acul prea strâns, deoarece ar putea fi dificil de îndepărtat după administrarea injecției.

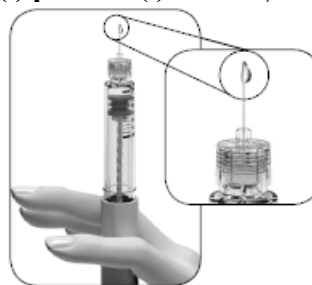


- Scoateți capacul exterior al acului trăgându-l ușor.  
**Puneți-l deoparte pentru a-l utiliza ulterior.**
- Țineți GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu acul orientat în sus.
- Îndepărtați cu atenție și aruncați capacul verde interior.

**4.5. Uitați-vă cu atenție la vârful acului pentru a detecta (o) mică(i) picătură(i) de soluție**

- Dacă vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție, treceți la **pct. 5: Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră.**

**Atenționare:** Verificați prezența picăturii(lor) **NUMAI PRIMA DATĂ** când utilizați un nou GONAL-f stilou injector (pen) preumplut, pentru a îndepărtat aerul din sistem.

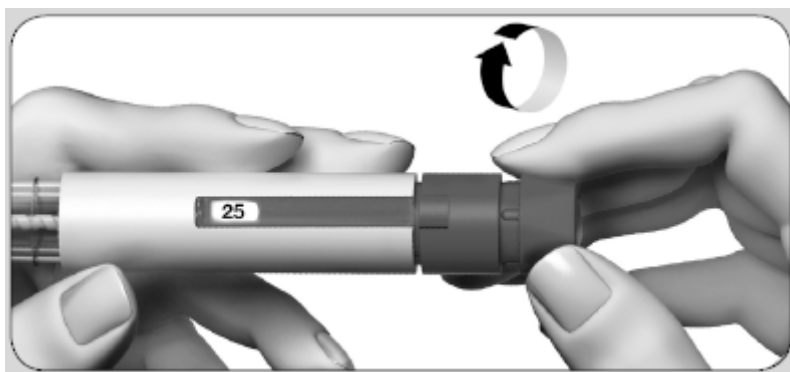


**ATENȚIE:**

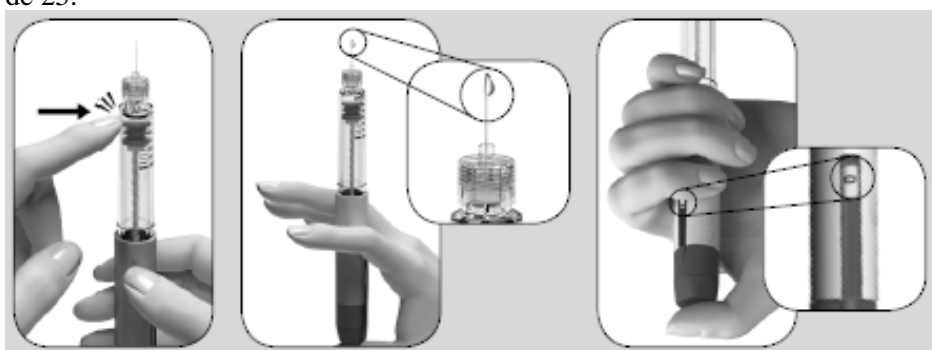
*Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) la vârful acului sau în apropiere **prima dată** când utilizați un nou stilou injector (pen), trebuie să parcurgeți pașii de pe pagina următoare.*

**Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție la vârful acului sau în apropiere prima dată când utilizați un nou stilou injector (pen):**

---



1. Răsuciți ușor butonul de stabilire a dozei în sensul acelor de ceasornic, până când **arată valoarea de 25** în Fereastra de feedback a dozei. Puteți răsuci înapoi butonul dozei dacă treceți de 25.



2. Țineți stiloul injector (pen) cu acul orientat în sus.
3. Loviți ușor conținătorul rezervorului.
4. Apăsăți butonul de stabilire a dozei **atât cât este posibil**. Va apărea o mică picătură de soluție la vârful acului.
5. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să arate „0”.
6. Treceți la pct. 5: **Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

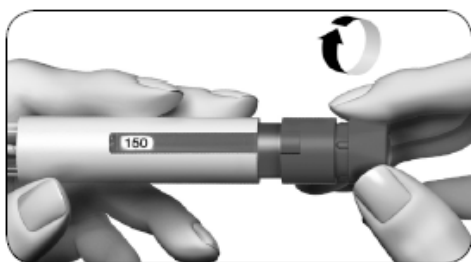
## **5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

---

### **5.1.** Stiloul injector (pen) conține folitropină alfa 300 UI.

- **Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este 300 UI.** Setarea minimă pentru o doză unică este 12,5 UI, iar doza poate fi crescută în trepte a câte 12,5 UI.

### **5.2.** Răsuciți butonul de stabilire a dozei până când apare doza dorită în Fereastra de feedback a dozei.

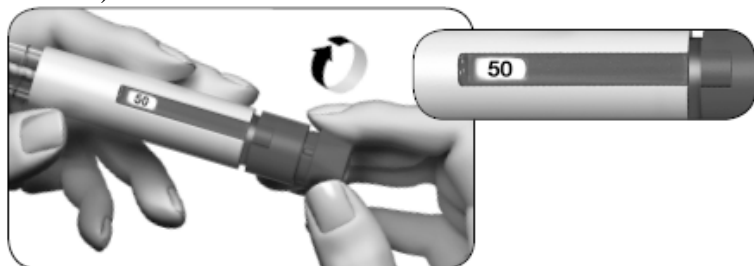


- Răsuciți **înainte** butonul de stabilire a dozei pentru a configura crescător doza



- Răsuciți **înapoi** butonul de stabilire a dozei pentru a corecta doza

- 5.3. Stabiliți doza prescrisă de către medicul dumneavoastră (în exemplul din imagine, aceasta este de 50 UI).

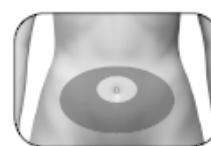


**Atenționare:** Verificați ca în Fereastra de feedback a dozei să apară **doza completă prescrisă** înainte de a trece la pasul următor.

## 6. Injectarea dozei

- 6.1. Alegeți un loc de injectare din zona în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a indicat să administrați injecția.

Pentru a reduce la minim iritarea pielii, selectați un loc de injectare diferit în fiecare zi.



Zona de injectare

- 6.2. Curățați pielea ștergând-o cu un tampon cu alcool.

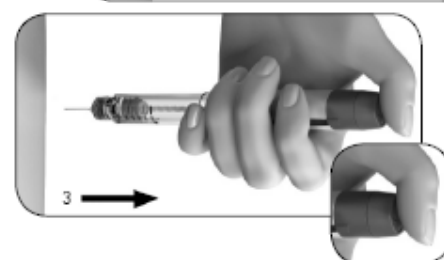
- 6.3. Verificați încă o dată ca Fereastra de feedback a dozei să arate doza corectă.

- 6.4. Injectați doza așa cum ați fost instruit să o faceți de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

- Introduceți lent acul în piele, în întregime (1).



- **Apăsați butonul de stabilire a dozei atât cât este posibil și țineți-l apăsat pentru a efectua injecția completă.**
- Țineți apăsat butonul de stabilire a dozei timp de cel puțin 5 secunde, pentru a vă asigura că injectați doza completă (2). Cu cât este mai mare doza, cu atât va dura mai mult injectarea.
- Numărul care indică doza afișat în Fereastra de feedback a dozei va reveni la „0”.
- După cel puțin 5 secunde, scoateți acul din piele ținând în continuare apăsat butonul de stabilire a dozei (3).
- Eliberați butonul de stabilire a dozei.



**Atenționare:** Asigurați-vă că utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție.

## 7. După injecție

### 7.1. Verificați că ați administrat o injecție completă.

- Verificați dacă Fereastra de feedback a dozei arată „0”.



**Atenționare:** Dacă Fereastra de feedback a dozei arată un număr mai mare de „0”, GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut este gol și nu ați primit doza completă prescrisă.

### 7.2. Efectuați complet o injecție parțială (numai când este necesar)

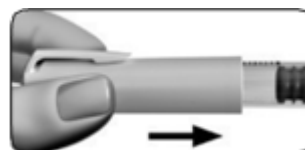
- Fereastra de feedback a dozei va arăta cantitatea omisă pe care trebuie să o injectați utilizând un nou stilou injector (pen).



- Repetați pct. 3 („Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut al dumneavoastră”) până la pct. 4 („Pregătirea GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injecție”) cu un al doilea stilou injector (pen).
- Stabiliți *doza la cantitatea omisă* pe care ați înregistrat-o în jurnalul de tratament sau la numărul indicat în continuare în Fereastra de feedback a dozei de pe stiloul injector (pen) anterior și injectați.

### 7.3. Îndepărtarea acului după fiecare injecție

- Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață plană.
- Țineți ferm GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut, cu o mână, și introduceți acul în capacul exterior al acului.
- Proptiți și împingeți pe o suprafață tare acul cu capacul pus, până auziți un clic („click”).
- Țineți de capacul exterior al acului și deșurubați acul **răsucind în sens invers acelor de ceas**.  
Eliminați acul utilizat în condiții de siguranță.
- Nu reutilizați niciodată un ac utilizat. Nu utilizați niciodată ace în comun cu alte persoane.
- Puneți la loc capacul pe stiloul injector (pen).



#### 7.4. Păstrarea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut


##### ATENȚIE:

Nu păstrați niciodată stiloul injector (pen) cu acul atașat.  
Îndepărtați întotdeauna acul din GONAL-f stilou injector (pen) preumplut înainte de a pune la loc capacul stiloului injector.

- Păstrați stiloul injector (pen) în ambalajul original, la loc sigur.
- Când stiloul injector (pen) este gol, întrebați farmacistul cum să îl eliminați.

**Atenționare:** Nu aruncați nici un medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

#### 8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen) <small>300 UI/0,5 ml</small>	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei	
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare 
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	300 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

Notă: Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în {LL/AAAA}.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 450 UI/0,75 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Instrucțiuni de utilizare

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femei care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creștere a dimensiunilor ovarului sau prezența de punji de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.



### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să utilizați GONAL-f

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Utilizarea acestui medicament

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat). Stiloul injector (pen) preumplut poate fi utilizat pentru mai multe injecții.
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se utilizează GONAL-f stilou injector (pen) preumplut pentru a injecta medicamentul.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Instrucțiuni de utilizare”.

#### Cât de mult să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI).

#### Femei

##### Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

##### Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu

5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

### **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

### **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții adverse grave la femei

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

##### Reacții adverse grave la bărbați și la femei

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

##### Alte reacții adverse la femei:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșirea pielii, urticarie, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

##### Alte reacții adverse la bărbați

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cartușului sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C timp de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și dacă nu a fost utilizat în 3 luni, trebuie aruncat.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

Vă rugăm să notați pe GONAL-f stilou injector (pen-ul) preumplut data primei utilizări. În acest scop, este furnizată o etichetă cu „Instrucțiuni de utilizare”.

- După prima deschidere, stiloul injector (pen) poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile în afara frigiderului (la cel mult 25°C).
- Nu utilizați medicamentul rămas în stiloul injector (pen) preumplut după 28 zile.

La sfârșitul tratamentului, soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Un mililitru de lichid conține 600 UI (44 micrograme) de folitropină alfa. Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză eliberează 450 UI (33 micrograme) per 0,75 ml.
- Celelalte componente sunt poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca lichid injectabil incolor și limpede în stilou injector (pen) preumplut.
- Este ambalat în cutii cu 1 stilou injector (pen) preumplut și 12 ace de unică folosință.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de utilizare

### GONAL-f STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT 450 UI/0,75 ml

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
Folitropină alfa

#### Cuprins

---

1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut
2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare
5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră
6. Injectarea dozei
7. După injecție
8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut (a se vedea tabelul de la sfârșit)

**Atenționare:** Vă rugăm să citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza GONAL-f stilou injector (pen) preumplut. Respectați întocmai procedura, deoarece poate fi diferită de experiența dumneavoastră din trecut.

#### 1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

---

- Nu utilizați stiloul injector (pen) în comun cu alte persoane. Stiloul injector (pen) este destinat numai injectării subcutanate.
- Cifrele de pe **Fereastra de feedback a dozei** sunt exprimate în Unități Internaționale sau UI. Medicul dumneavoastră v-a indicat câte UI trebuie să vă injectați în fiecare zi.
- Cifrele afișate în **Fereastra de feedback a dozei** vă ajută să:
  - a. Configurați doza prescrisă.



- b. Verificați injectarea completă.



- c. Citiți doza care mai trebuie injectată cu un al doilea stilou injector (pen).



- Administrați-vă injecția la aceeași oră în fiecare zi. Exemplu:
- Medicul dumneavoastră/farmacistul vă va spune de câte stilouri injectoare (pen) este nevoie pentru a vă administra tratamentul complet.



## 2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

Pe ultima pagină este inclus un jurnal de tratament.

Utilizați jurnalul de tratament pentru a înregistra numărul de UI injectate pe care le utilizați de fiecare dată.

- Înregistrați numărul zilei de tratament (1), data (2) și ora (3) administrării injecției.
- Pe prima linie a tabelului este deja înregistrat pentru dumneavoastră volumul stiloului injector (pen) al dumneavoastră (4).
- Înregistrați doza prescrisă la pct. „Doza prescrisă” (5).
- Verificați că ați configurat doza corectă înainte de injectare (6).
- După injectare, citiți numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei**.
- Confirmați că ați primit o injecție completă (7) sau înregistrați numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei** dacă acesta nu este „0” (8).
- Atunci când este necesar, administrați-vă o injecție cu ajutorul unui al doilea stilou injector (pen), configurând doza rămasă notată la pct. „Cantitatea afișată după injectare” (8).
- Înregistrați această doză rămasă la pct. „Cantitatea stabilită pentru injectare” de pe rândul următor (6).

### ATENȚIE:

Utilizarea jurnalului dumneavoastră de tratament pentru a înregistra injecția(ile) zilnică(e) vă permite să verificați în fiecare zi dacă ați primit doza completă prescrisă.

Un exemplu de jurnal de tratament:

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen) <small>450 UI/0,75 ml</small>	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei		
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare	
Nr.1	10/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.2	11/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.3	12/06/	07:00	450 UI	175	175	<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input checked="" type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate <b>75</b> ..utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.3	12/06	07:00	450 UI	N/C	<b>75</b>	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

**Notă:** Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

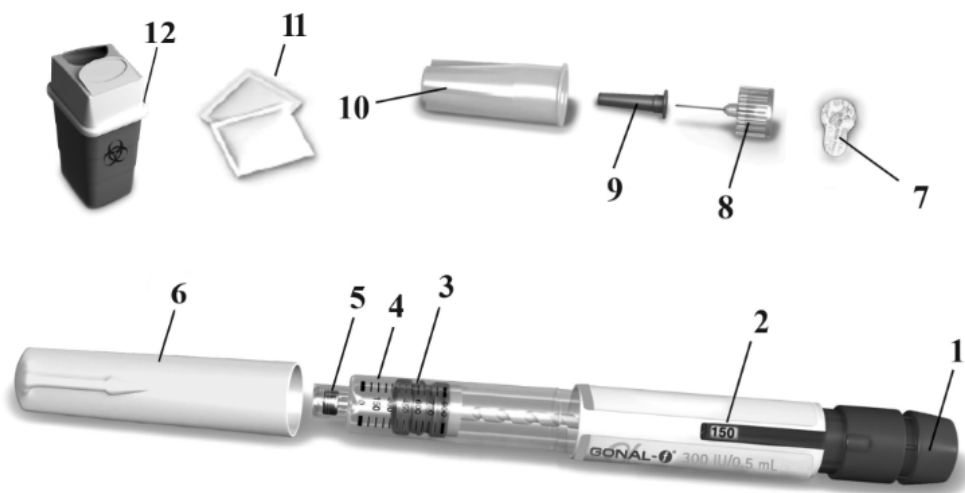
## 3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă.
- Găsiți o zonă curată și o **suprafață plană**.
- Verificați **data de expirare** de pe eticheta stiloului injector (pen).





- Strângeți tot ce aveți nevoie și puneți la îndemână:

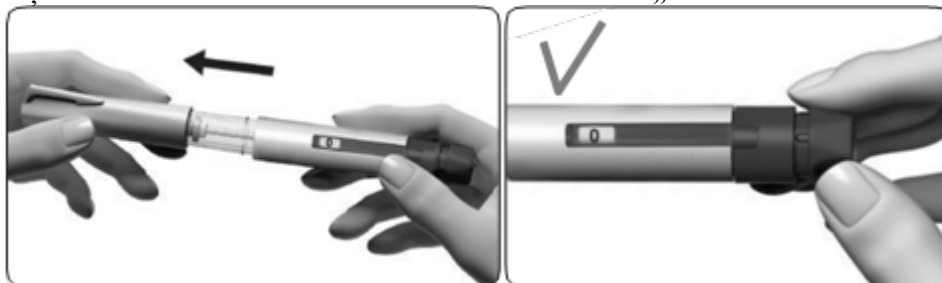


- |                                  |                                     |  |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| 1. Buton de stabilire a dozei    | 5. Conector cu filet pentru ac      | 9. Capacul interior al acului                    |
| 2. Fereastră de feedback a dozei | 6. Capacul stiloului injector (pen) | 10. Capacul exterior al acului                   |
| 3. Piston                        | 7. Sigiliu detașabil                | 11. Tampoane cu alcool                           |
| 4. Conținătorul rezervorului     | 8. Ac detașabil                     | 12. Recipient de eliminare a obiectelor ascuțite |

#### 4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare

##### 4.1. Scoateți capacul stiloului injector (pen)

##### 4.2. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să fie setată la „0”.



##### 4.3. Pregătiți acul pentru injectare

- Luați un ac nou – utilizați numai acele „de unică folosință” furnizate.
- Țineți strâns capacul exterior al acului.
- Verificați ca sigiliul detașabil de pe capacul exterior al acului să nu fie deteriorat sau slăbit.
- Îndepărtați sigiliul detașabil.

Exemplu de sigiliu în bună stare



Exemplu de sigiliu care nu este în bună stare



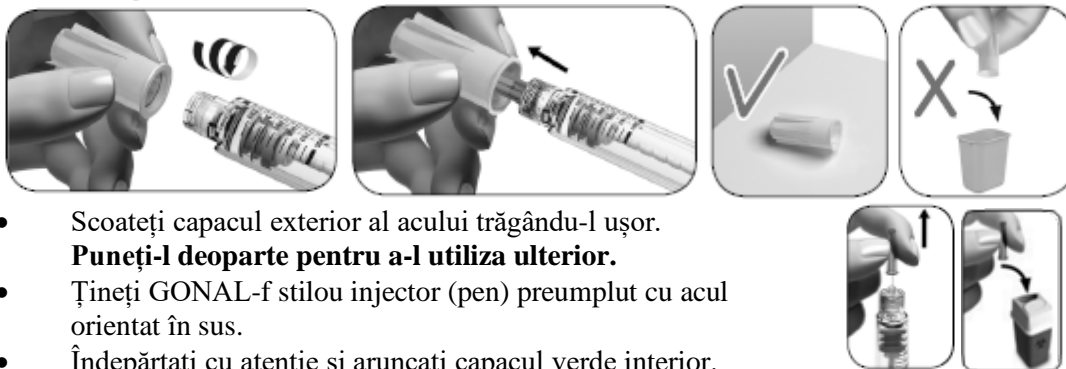
**ATENȚIE:**

*Dacă sigiliul detașabil este deteriorat sau slăbit, nu utilizați acul. Aruncați-l într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Luați un ac nou.*

**4.4. Atașați acul**

- Înșurubați vârful cu filet al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut în capacul exterior al acului până când simțiți o ușoară rezistență.

**Atenționare:** Nu fixați acul prea strâns, deoarece ar putea fi dificil de îndepărtat după administrarea injecției.

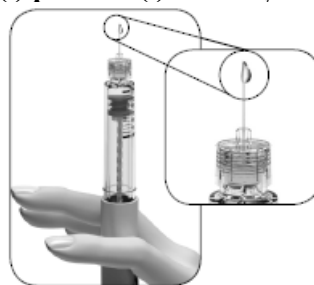


- Scoateți capacul exterior al acului trăgându-l ușor. **Puneți-l deoparte pentru a-l utiliza ulterior.**
- Țineți GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu acul orientat în sus.
- Îndepărtați cu atenție și aruncați capacul verde interior.

**4.5. Uitați-vă cu atenție la vârful acului pentru a detecta (o) mică(i) picătură(i) de soluție**

- Dacă vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție, treceți la **pct. 5: Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră.**

**Atenționare:** Verificați prezența picăturii(lor) **NUMAI PRIMA DATĂ** când utilizați un nou GONAL-f stilou injector (pen) preumplut, pentru a îndepărtat aerul din sistem.

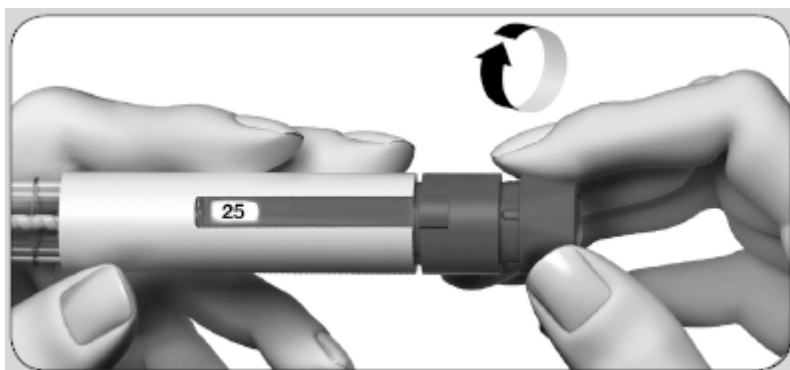


**ATENȚIE:**

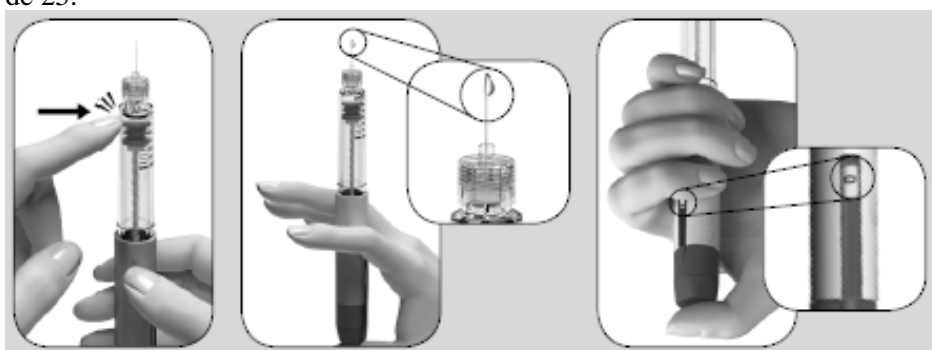
*Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) la vârful acului sau în apropiere **prima dată** când utilizați un nou stilou injector (pen), trebuie să parcurgeți pașii de pe pagina următoare.*

**Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție la vârful acului sau în apropiere prima dată când utilizați un nou stilou injector (pen):**

---



1. Răsuciți ușor butonul de stabilire a dozei în sensul acelor de ceasornic, până când **arată valoarea de 25** în Fereastra de feedback a dozei. Puteți răsuci înapoi butonul dozei dacă treceți de 25.



2. Țineți stiloul injector (pen) cu acul orientat în sus.
3. Loviți ușor conținătorul rezervorului.
4. Apăsăți butonul de stabilire a dozei **atât cât este posibil**. Va apărea o mică picătură de soluție la vârful acului.
5. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să arate „0”.
6. Treceți la pct. 5: **Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

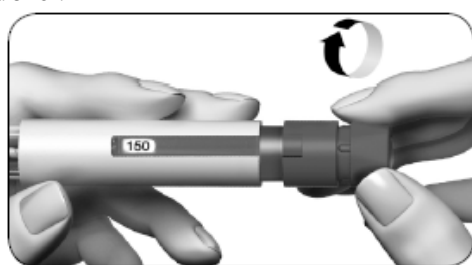
## **5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

---

### **5.1. Stiloul injector (pen) conține folitropină alfa 450 UI.**

- **Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este 300 UI.** Setarea minimă pentru o doză unică este 12,5 UI, iar doza poate fi crescută în trepte a câte 12,5 UI.

### **5.2. Răsuciți butonul de stabilire a dozei până când apare doza dorită în Fereastra de feedback a dozei.**

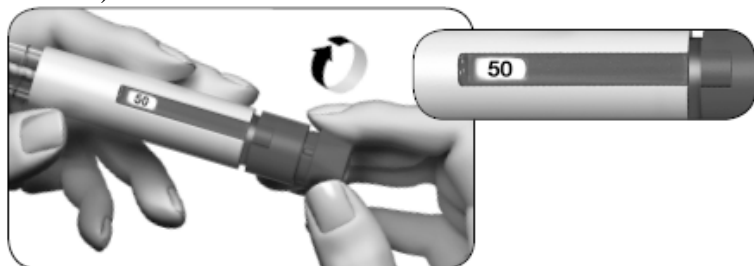


- Răsuciți **înainte** butonul de stabilire a dozei pentru a configura crescător doza



- Răsuciți **înapoi** butonul de stabilire a dozei pentru a corecta doza

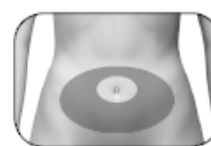
- 5.3. Stabiliți doza prescrisă de către medicul dumneavoastră (în exemplul din imagine, aceasta este de 50 UI).



**Atenționare:** Verificați ca în Fereastra de feedback a dozei să apară **doza completă prescrisă** înainte de a trece la pasul următor.

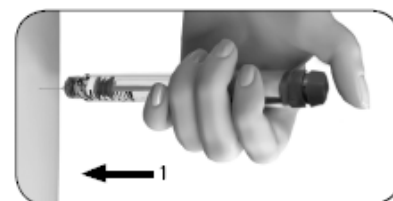
## 6. Injectarea dozei

- 6.1. Alegeți un loc de injectare din zona în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a indicat să administrați injecția.  
Pentru a reduce la minim iritarea pielii, selectați un loc de injectare diferit în fiecare zi.

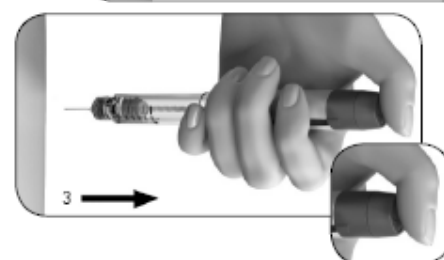


Zona de injectare

- 6.2. Curățați pielea ștergând-o cu un tampon cu alcool.  
6.3. Verificați încă o dată ca Fereastra de feedback a dozei să arate doza corectă.  
6.4. Injectați doza așa cum ați fost instruit să o faceți de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.
- Introduceți lent acul în piele, în întregime (1).



- **Apăsați butonul de stabilire a dozei atât cât este posibil și țineți-l apăsat pentru a efectua injecția completă.**
- Țineți apăsat butonul de stabilire a dozei timp de cel puțin 5 secunde, pentru a vă asigura că injectați doza completă (2). Cu cât este mai mare doza, cu atât va dura mai mult injectarea.
- Numărul care indică doza afișat în Fereastra de feedback a dozei va reveni la „0”.
- După cel puțin 5 secunde, scoateți acul din piele ținând în continuare apăsat butonul de stabilire a dozei (3).
- Eliberați butonul de stabilire a dozei.



**Atenționare:** Asigurați-vă că utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție.

## 7. După injecție

### 7.1. Verificați că ați administrat o injecție completă.

- Verificați dacă Fereastra de feedback a dozei arată „0”.



**Atenționare:** Dacă Fereastra de feedback a dozei arată un număr mai mare de „0”, GONAL-f stilou injector (pen) preumplut este gol și nu ați primit doza completă prescrisă.

### 7.2. Efectuați complet o injecție parțială (numai când este necesar)

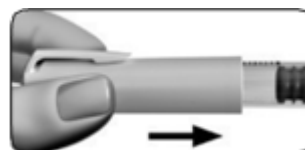
- Fereastra de feedback a dozei va arăta cantitatea omisă pe care trebuie să o injectați utilizând un nou stilou injector (pen).



- Repetați pct. 3 („Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră”) până la pct. 4 („Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injecție”) cu un al doilea stilou injector (pen).
- Stabiliți *doza la cantitatea omisă* pe care ați înregistrat-o în jurnalul de tratament sau la numărul indicat în continuare în Fereastra de feedback a dozei de pe stiloul injector (pen) anterior și injectați.

### 7.3. Îndepărtarea acului după fiecare injecție

- Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață plană.
- Țineți ferm GONAL-f stilou injector (pen) preumplut, cu o mână, și introduceți acul în capacul exterior al acului.
- Proptiți și împingeți pe o suprafață tare acul cu capacul pus, până auziți un clic („click”).
- Țineți de capacul exterior al acului și deșurubați acul **răsucind în sens invers acelor de ceas**.  
Eliminați acul utilizat în condiții de siguranță.
- Nu reutilizați niciodată un ac utilizat. Nu utilizați niciodată ace în comun cu alte persoane.
- Puneți la loc capacul pe stiloul injector (pen).



#### 7.4. Păstrarea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut


##### ATENȚIE:

Nu păstrați niciodată stiloul injector (pen) cu acul atașat.  
**Îndepărtați întotdeauna acul din GONAL-f stilou injector (pen) preumplut înainte de a pune la loc capacul stiloului injector.**

- Păstrați stiloul injector (pen) în ambalajul original, la loc sigur.
- Când stiloul injector (pen) este gol, întrebați farmacistul cum să îl eliminați.

**Atenționare:** Nu aruncați nici un medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

#### 8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen)  <small>450 UI/0,75 ml</small>	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei	
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare 
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	450 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

Notă: Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

**Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în {LL/AAAA}.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### GONAL-f 900 UI/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut folitropină alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f
3. Cum să utilizați GONAL-f
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GONAL-f
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Instrucțiuni de utilizare

#### 1. Ce este GONAL-f și pentru ce se utilizează

##### Ce este GONAL-f

GONAL-f conține un medicament numit „folitropină alfa”. Folitropina alfa este un tip de „hormon foliculostimulant” (FSH) care aparține grupului de hormoni numiți „gonadotropine”. Gonadotropinele dețin un rol în reproducere și fertilitate.

##### Pentru ce se utilizează GONAL-f

**La femei adulte**, GONAL-f se utilizează:

- pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femei care nu pot ovula și care nu au răspuns la tratamentul cu un medicament numit „citrat de clomifen”
- în combinație cu un alt medicament numit „lutropină alfa” („hormon luteinizant” sau LH) pentru a facilita eliberarea unui ovul din ovar (ovulație) la femeile fără ovulație datorită unei slabe secreții de gonadotropine (FSH și LH)
- pentru inducerea dezvoltării mai multor foliculi (fiecare conținând un ovul) la femeile supuse tehnicilor de reproducere asistată (proceduri care vă pot ajuta să rămâneți gravidă), cum ar fi „fertilizarea *in vitro*”, „transferul intrafalopian al gameților” sau „transferul intrafalopian al zigoților”.

**La bărbați adulți**, GONAL-f se utilizează:

- în combinație cu alt medicament numit „gonadotropină corionică umană” (hCG), pentru a facilita producerea de spermă la bărbații care sunt infertili datorită nivelului scăzut al anumitor hormoni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați GONAL-f

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să faceți un control al fertilității împreună cu partenerul, la un doctor cu experiență în tratarea problemelor de fertilitate.

## Nu utilizați GONAL-f

- dacă sunteți alergic la hormon foliculostimulant (FSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tumoră a hipotalamusului sau a glandei hipofize (ambele se găsesc în creier)
- dacă sunteți **femeie**, în caz de:
  - creșterea dimensiunilor ovarului sau prezența de pungi de lichid în ovare (chisturi ovariene) de origine necunoscută
  - sângerări vaginale inexplicabile
  - cancer la ovare, uter sau sân
  - când există o afecțiune care face imposibilă o sarcină normală, cum este insuficiența ovariană (menopauza precoce) sau o malformație a organelor sexuale
- dacă sunteți **bărbat**:
  - cu afecțiuni ireversibile ale testiculelor.

Nu utilizați GONAL-f dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

## Atenționări și precauții

### Porfirie

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului dacă dumneavoastră sau orice membru al familiei dumneavoastră aveți porfirie (incapacitatea de a descompune porfirinele, o afecțiune ce poate fi transmisă pe cale genetică de la părinți la copii).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- pielea dumneavoastră devine fragilă și apar adesea bășici, în special pe pielea care a fost expusă frecvent la lumina soarelui și/sau
- aveți dureri la nivelul stomacului, mâinilor sau picioarelor.

În cazul evenimentelor de mai sus medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului.

### Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO)

Dacă sunteți femeie, acest medicament crește riscul dezvoltării SHSO. Acest lucru se întâmplă atunci când foliculii se dezvoltă prea mult și devin chisturi de dimensiuni mari. Dacă simțiți dureri în partea de jos a abdomenului, luați în greutate rapid, vă este greață sau aveți vărsături, dacă respirați cu greutate, spuneți-i medicului imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea acestui medicament (vezi pct. 4).

În cazul în care ovulația nu se produce și dacă doza recomandată și schema de tratament sunt strict respectate, apariția SHSO este mai puțin probabilă. Tratamentul cu GONAL-f conduce rar la apariția SHSO sever, exceptând cazul în care se administrează medicamentul utilizat pentru inducerea maturării foliculare finale (care conține gonadotropină corionică umană – hCG). În cazul apariției SHSO, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie niciun tip de hCG în ciclul de tratament curent și să vi se spună să nu aveți contact sexual sau să utilizați o metodă contraceptivă de barieră timp de cel puțin patru zile.

### Sarcina multiplă

La utilizarea GONAL-f există un risc mai crescut de a fi gravidă cu mai mult de un copil o dată („sarcină multiplă”, în general gemeni) decât în cazul concepției naturale. Sarcina multiplă poate duce la complicații medicale pentru dumneavoastră și pentru copii. Puteți reduce riscul apariției sarcinii multiple dacă utilizați doza corectă de GONAL-f la momentele potrivite. În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată, riscul sarcinii multiple este asociat cu vârsta dumneavoastră, precum și calitatea și numărul de ovocite fertilizate sau de embrioni implantați.



### Pierderea sarcinii

În cazul în care sunteți supusă unor tehnici de reproducere asistată sau stimulării ovarelor pentru a produce ovocite, există o probabilitate mai mare de pierdere a sarcinii decât la media femeilor.

### Probleme de coagulare a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dacă ați avut în trecut sau recent cheaguri de sânge la picioare sau la plămâni, sau atac de cord sau atac cerebral, sau dacă acestea au apărut la membrii familiei, este posibil să prezentați un risc mai crescut de apariție a unor astfel de probleme sau ca acestea să se înrăutățească în cazul tratamentului cu GONAL-f.

### Bărbați cu nivel crescut de FSH în sânge

La bărbații cu nivel prea ridicat de FSH în sânge, acesta poate fi un semn de probleme testiculare. De regulă, GONAL-f nu este eficace dacă aveți această problemă.

Dacă medicul dumneavoastră decide să încerce tratamentul cu GONAL-f, este posibil să vă ceară să oferiți probe de spermă pentru analize, timp de 4-6 luni de la începerea tratamentului, în vederea monitorizării acestuia.

### Copii

GONAL-f nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **GONAL-f împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă utilizați GONAL-f cu alte medicamente pentru producerea ovulației (cum sunt hCG sau citratul de clomifen), răspunsul foliculilor poate crește.
- Dacă utilizați GONAL-f în același timp cu un agonist sau antagonist al „hormonului eliberator de gonadotropină” (GnRH) (aceste medicamente reduc nivelul hormonilor sexuali și opresc ovulația) este posibil să fie necesară o doză crescută de GONAL-f pentru producerea foliculilor.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați GONAL-f dacă sunteți gravidă sau alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu se preconizează că GONAL-f va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **GONAL-f conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să utilizați GONAL-f

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Utilizarea acestui medicament

- GONAL-f este destinat administrării sub formă de injecție imediat sub piele (subcutanat). Stiloul injector (pen) preumplut poate fi utilizat pentru mai multe injecții.
- Prima injecție cu GONAL-f trebuie administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum se utilizează GONAL-f stilou injector (pen) preumplut pentru a injecta medicamentul.
- Dacă vă administrați GONAL-f singur(ă), vă rugăm să citiți cu atenție și să respectați instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, numite „Instrucțiuni de utilizare”.

#### Cât de mult să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de medicament veți utiliza și cât de des. Dozele enumerate mai jos sunt exprimate în Unități Internaționale (UI).

#### Femei

##### Dacă nu aveți ovulație și aveți cicluri menstruale neregulate sau nu aveți deloc menstruație

- De obicei, GONAL-f se administrează zilnic.
- Dacă aveți cicluri menstruale neregulate, începeți utilizarea GONAL-f în primele 7 zile ale ciclului menstrual. Dacă nu aveți menstruație, puteți începe utilizarea medicamentului în orice zi convenabilă.
- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI zilnic.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Doza maximă zilnică de GONAL-f nu depășește de obicei 225 UI.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată răspunsul dorit după 4 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

##### Dacă nu există ovulație, nu există cicluri menstruale și ați fost diagnosticată cu niveluri foarte scăzute ale hormonilor FSH și LH

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 75 până la 150 UI în combinație cu 75 UI de lutropină alfa.
- Veți utiliza aceste două medicamente în fiecare zi, timp de până la cinci săptămâni.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută la fiecare 7 zile sau la fiecare 14 zile cu 37,5 până la 75 UI, până la obținerea răspunsului dorit.
- Când se obține răspunsul dorit, vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială ADN) sau cu

5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultimele injecții cu GONAL-f și lutropină alfa. Cel mai potrivit moment pentru contactul sexual este în ziua injecției cu hCG și în ziua următoare. Alternativ se poate efectua inseminare intrauterină prin introducerea spermei în cavitatea uterului.

Dacă medicul dumneavoastră nu constată un răspuns după 5 săptămâni, ciclul de tratament cu GONAL-f trebuie oprit. Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză inițială mai mare de GONAL-f decât înainte.

Dacă răspunsul organismului dumneavoastră este prea puternic, tratamentul cu GONAL-f va fi oprit și nu vi se va administra hCG (vezi pct. 2, SHSO). Pentru ciclul următor de tratament, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică de GONAL-f decât înainte.

### **Dacă trebuie să se dezvolte mai multe ovule pentru recoltare înainte de orice tehnică de reproducere asistată**

- Doza inițială obișnuită de GONAL-f este de 150 până la 225 UI zilnic, din ziua 2 sau 3 a ciclului de tratament.
- Doza de GONAL-f poate fi crescută în funcție de răspunsul dumneavoastră. Doza zilnică maximă este de 450 UI.
- Tratamentul se continuă până la nivelul dorit de dezvoltare al ovulelor. Acest lucru durează, de obicei, aproximativ 10 zile, dar poate dura oricât între 5 și 20 zile. Medicul dumneavoastră va utiliza analize de sânge și/sau un ecograf pentru a verifica acest lucru.
- Atunci când ovulele sunt pregătite vi se va administra o singură injecție cu 250 micrograme de „hCG recombinant” (r-hCG, un hCG fabricat în laborator printr-o tehnică specială de recombinare ADN) sau cu 5000 până la 10000 UI de hCG, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima injecție cu GONAL-f. În acest fel ovulele vor fi pregătite pentru recoltare.

În alte cazuri este posibil ca medicul să oprească mai întâi ovulația utilizând un agonist sau antagonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH). Apoi se începe administrarea GONAL-f după două săptămâni de la începerea tratamentului cu substanța agonist. Apoi se administrează GONAL-f și agonistul GnRH până se ajunge la nivelul dorit de dezvoltare al foliculilor. De exemplu, după două săptămâni de tratament cu agonist GnRH se administrează 150 până la 225 UI de GONAL-f timp de 7 zile. Apoi se ajustează doza în funcție de răspunsul ovarian.

### **Bărbați**

- Doza obișnuită de GONAL-f este de 150 UI în combinație cu hCG.
- Veți folosi aceste două medicamente de trei ori pe săptămână timp de cel puțin 4 luni.
- Dacă nu ați răspuns la tratament după 4 luni, medicul dumneavoastră poate recomanda continuarea tratamentului cu aceste două medicamente timp de cel puțin 18 luni.

### **Dacă utilizați mai mult GONAL-f decât trebuie**

Nu se cunosc efectele în cazul în care luați mai mult decât trebuie din GONAL-f. Cu toate acestea, poate să apară sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO), care este descris la pct. 4. Cu toate acestea, SHSO poate să apară numai dacă se administrează și hCG (vezi pct. 2, SHSO).

### **Dacă uitați să utilizați GONAL-f**

Dacă uitați să utilizați GONAL-f, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce observați că ați uitat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții adverse grave la femei

- Durerile în regiunea inferioară a abdomenului, însoțite de greață sau vărsături pot fi simptome ale sindromului hiperstimulării ovariene (SHSO). Aceasta poate indica o reacție excesivă a ovarelor la tratament, precum și dezvoltarea unor chisturi ovariene de mari dimensiuni (vezi și la pct. 2, subtitlul „Sindromul hiperstimulării ovariene”). Această reacție adversă este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- SHSO poate deveni sever, manifestându-se prin mărirea în volum a ovarelor, diminuarea cantității de urină, creștere în greutate, dificultăți în respirație și/sau acumulare posibilă de lichid la nivelul stomacului sau al pieptului. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- Rar pot să apară complicații ale SHSO, cum sunt torsiunea ovarelor sau probleme de coagulare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- Foarte rar pot apărea complicații grave privind coagularea sângelui (evenimente tromboembolice), uneori independente de SHSO (pot afecta până la 1 din 10000 persoane). Acestea pot cauza durere la nivelul pieptului, dificultăți respiratorii, atac cerebral sau atac de cord (vezi și la pct. 2, subtitlul „Probleme de coagulare a sângelui”).

##### Reacții adverse grave la bărbați și la femei

- Reacțiile alergice, cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii, pot fi grave uneori. Această reacție adversă este foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

**Dacă observați vreuna din reacțiile adverse descrise mai sus, contactați medicul imediat; acesta vă poate cere să opriți utilizarea GONAL-f.**

##### Alte reacții adverse la femei:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Pungi cu lichid la nivelul ovarelor (chisturi ovariene)
- Durere de cap
- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere abdominală
- Senzație de rău, vărsături, diaree, crampe abdominale și balonare

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupție pe piele, înroșirea pielii, urticarie, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

##### Alte reacții adverse la bărbați

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții locale la locul injectării, cum sunt durere, roșeață, învinețire, umflare și/sau iritație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Umflarea venelor de deasupra sau din spatele testiculelor (varicocel)
- Creșterea sânilor, acnee sau creștere în greutate

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Pot apărea reacții alergice cum sunt erupția pe piele, înroșirea pielii, urticaria, umflarea feței însoțite de dificultăți respiratorii. Aceste reacții pot fi uneori grave.
- Astmul bronșic se poate înrăutăți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează GONAL-f**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cartușului sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la cel mult 25°C timp de până la 3 luni fără a fi păstrat la frigider și dacă nu a fost utilizat în 3 luni, trebuie aruncat.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați GONAL-f dacă observați orice semne vizibile de deteriorare, dacă lichidul conține particule sau dacă nu este limpede.

Vă rugăm să notați pe GONAL-f stilou injector (pen-ul) preumplut data primei utilizări. În acest scop, este furnizată o etichetă cu „Instrucțiuni de utilizare”.

- După prima deschidere, stiloul injector (pen) poate fi păstrat pentru cel mult 28 zile în afara frigiderului (la cel mult 25°C).
- Nu utilizați medicamentul rămas în stiloul injector (pen) preumplut după 28 zile.

La sfârșitul tratamentului, soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține GONAL-f**

- Substanța activă este folitropina alfa.
- Un mililitru de lichid conține 600 UI (44 micrograme) de folitropină alfa. Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu cartuș multidoză eliberează 900 UI (66 micrograme) per 1,5 ml.
- Celelalte componente sunt poloxamer 188, zahăr, metionină, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, m-crezol, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată GONAL-f și conținutul ambalajului**

- GONAL-f este prezentat ca lichid injectabil incolor și limpede în stilou injector (pen) preumplut.
- Este ambalat în cutii cu 1 stilou injector (pen) preumplut și 20 ace de unică folosință.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda

### **Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiuni de utilizare

### GONAL-f STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT 900 UI/1,5 ml

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
Folitropină alfa

#### Cuprins

---

1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut
2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră
4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare
5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră
6. Injectarea dozei
7. După injecție
8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut (a se vedea tabelul de la sfârșit)

**Atenționare:** Vă rugăm să citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza GONAL-f stilou injector (pen) preumplut. Respectați întocmai procedura, deoarece poate fi diferită de experiența dumneavoastră din trecut.

#### 1. Cum să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

---

- Nu utilizați stiloul injector (pen) în comun cu alte persoane. Stiloul injector (pen) este destinat numai injectării subcutanate.
- Cifrele de pe **Fereastra de feedback a dozei** sunt exprimate în Unități Internaționale sau UI. Medicul dumneavoastră v-a indicat câte UI trebuie să vă injectați în fiecare zi.
- Cifrele afișate în **Fereastra de feedback a dozei** vă ajută să:
  - a. Configurați doza prescrisă.



- b. Verificați injectarea completă.



- c. Citiți doza care mai trebuie injectată cu un al doilea stilou injector (pen).



- Administrați-vă injecția la aceeași oră în fiecare zi. Exemplu:
- Medicul dumneavoastră/farmacistul vă va spune de câte stilouri injectoare (pen) este nevoie pentru a vă administra tratamentul complet.



## 2. Cum să utilizați Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

Pe ultima pagină este inclus un jurnal de tratament.

Utilizați jurnalul de tratament pentru a înregistra numărul de UI injectate pe care le utilizați de fiecare dată.

- Înregistrați numărul zilei de tratament (1), data (2) și ora (3) administrării injecției.
- Pe prima linie a tabelului este deja înregistrat pentru dumneavoastră volumul stiloului injector (pen) al dumneavoastră (4).
- Înregistrați doza prescrisă la pct. „Doza prescrisă” (5).
- Verificați că ați configurat doza corectă înainte de injectare (6).
- După injectare, citiți numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei**.
- Confirmați că ați primit o injecție completă (7) sau înregistrați numărul afișat în **Fereastra de feedback a dozei** dacă acesta nu este „0” (8).
- Atunci când este necesar, administrați-vă o injecție cu ajutorul unui al doilea stilou injector (pen), configurând doza rămasă notată la pct. „Cantitatea afișată după injectare” (8).
- Înregistrați această doză rămasă la pct. „Cantitatea stabilită pentru injectare” de pe rândul următor (6).

### ATENȚIE:

Utilizarea jurnalului dumneavoastră de tratament pentru a înregistra injecția(ile) zilnică(e) vă permite să verificați în fiecare zi dacă ați primit doza completă prescrisă.

Un exemplu de jurnal de tratament:

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen) <small>900 UI/1,5 ml</small>	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei		
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare	
Nr.1	10/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.2	11/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.3	12/06/	07:00	900 UI	350	350	<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input checked="" type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate <b>150</b> .. utilizând un nou stilou injector (pen)
Nr.3	12/06	07:00	900 UI	N/C	<b>150</b>	<input checked="" type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

**Notă:** Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

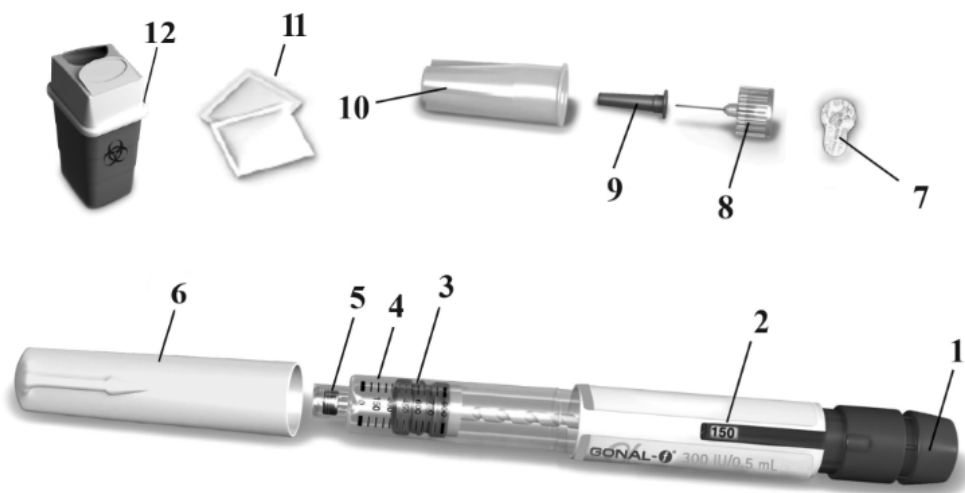
## 3. Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă.
- Găsiți o zonă curată și o **suprafață plană**.
- Verificați **data de expirare** de pe eticheta stiloului injector (pen).





- Strângeți tot ce aveți nevoie și puneți la îndemână:

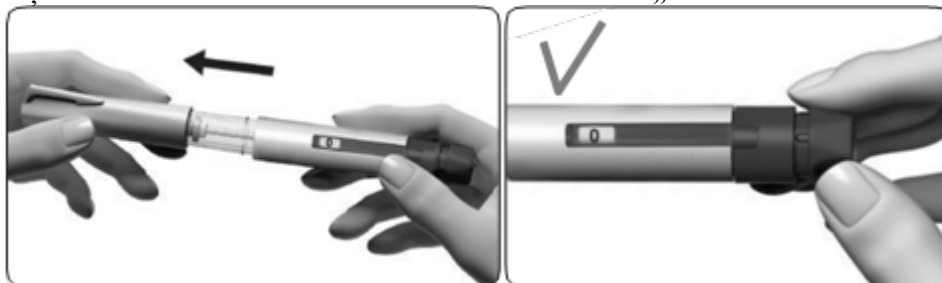


- |   |                                     |  |
|---|-------------------------------------|--|
| 1. Buton de stabilire a dozei           | 5. Conector cu filet pentru ac      | 9. Capacul interior al acului                    |
| 2. <b>Fereastră de feedback a dozei</b> | 6. Capacul stiloului injector (pen) | 10. Capacul exterior al acului                   |
| 3. Piston                               | 7. Sigiliu detașabil                | 11. Tampoane cu alcool                           |
| 4. Conținătorul rezervorului            | 8. Ac detașabil                     | 12. Recipient de eliminare a obiectelor ascuțite |

#### 4. Pregătirea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injectare

##### 4.1. Scoateți capacul stiloului injector (pen)

##### 4.2. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să fie setată la „0”.



##### 4.3. Pregătiți acul pentru injectare

- Luați un ac nou – utilizați numai acele „de unică folosință” furnizate.
- Țineți strâns capacul exterior al acului.
- Verificați ca sigiliul detașabil de pe capacul exterior al acului să nu fie deteriorat sau slăbit.
- Îndepărtați sigiliul detașabil.

Exemplu de sigiliu în bună stare



Exemplu de sigiliu care nu este în bună stare



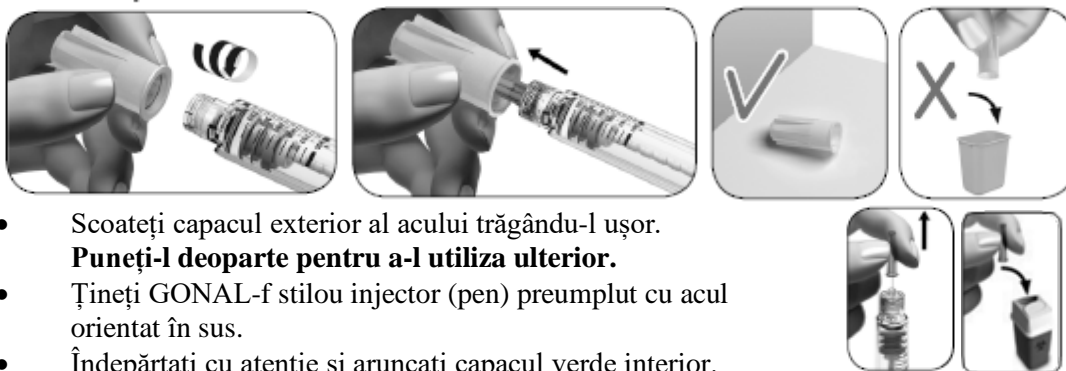
**ATENȚIE:**

-----  
*Dacă sigiliul detașabil este deteriorat sau slăbit, nu utilizați acul. Aruncați-l într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Luați un ac nou.*

**4.4. Atașați acul**

- Înșurubați vârful cu filet al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut în capacul exterior al acului până când simțiți o ușoară rezistență.

**Atenționare:** Nu fixați acul prea strâns, deoarece ar putea fi dificil de îndepărtat după administrarea injecției.

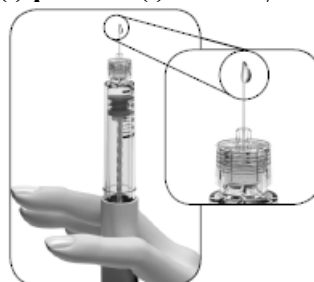


- Scoateți capacul exterior al acului trăgându-l ușor.  
**Puneți-l deoparte pentru a-l utiliza ulterior.**
- Țineți GONAL-f stilou injector (pen) preumplut cu acul orientat în sus.
- Îndepărtați cu atenție și aruncați capacul verde interior.

**4.5. Uitați-vă cu atenție la vârful acului pentru a detecta (o) mică(i) picătură(i) de soluție**

- Dacă vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție, treceți la **pct. 5: Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră.**

**Atenționare:** Verificați prezența picăturii(lor) **NUMAI PRIMA DATĂ** când utilizați un nou GONAL-f stilou injector (pen) preumplut, pentru a îndepărtat aerul din sistem.

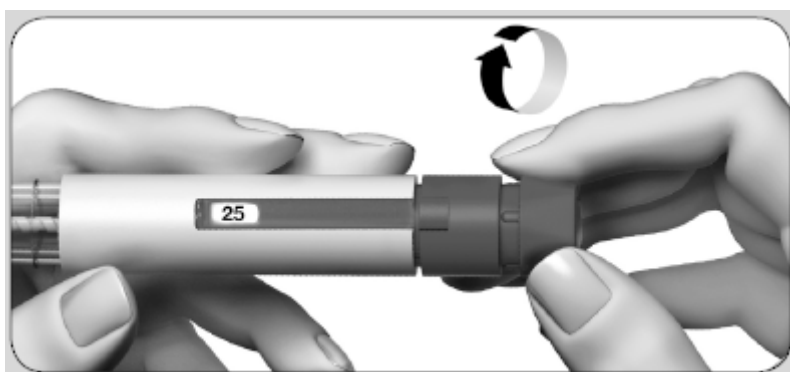


**ATENȚIE:**

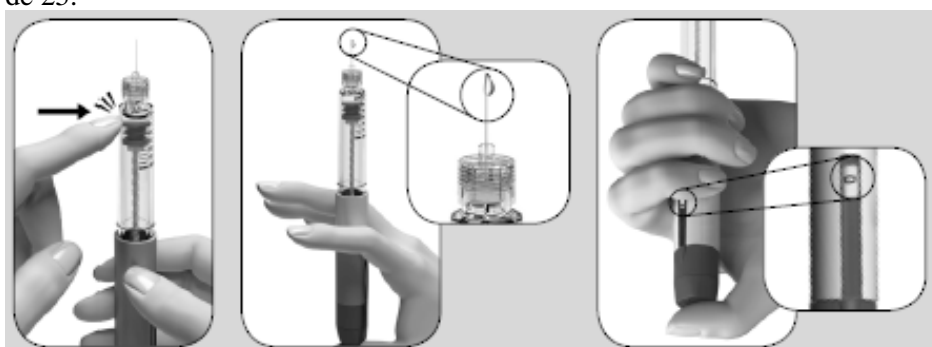
-----  
*Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) la vârful acului sau în apropiere **prima dată** când utilizați un nou stilou injector (pen), trebuie să parcurgeți pașii de pe pagina următoare.*

**Dacă nu vedeți (o) mică(i) picătură(i) de soluție la vârful acului sau în apropiere prima dată când utilizați un nou stilou injector (pen):**

---



1. Răsuciți ușor butonul de stabilire a dozei în sensul acelor de ceasornic, până când **arată valoarea de 25** în Fereastra de feedback a dozei. Puteți răsuci înapoi butonul dozei dacă treceți de 25.



2. Țineți stiloul injector (pen) cu acul orientat în sus.
3. Loviți ușor conținătorul rezervorului.
4. Apăsăți butonul de stabilire a dozei **atât cât este posibil**. Va apărea o mică picătură de soluție la vârful acului.
5. Verificați ca Fereastra de feedback a dozei să arate „0”.
6. Treceți la pct. 5: **Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

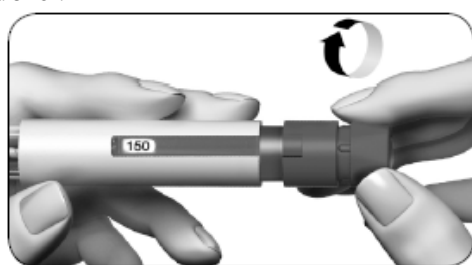
## **5. Stabilirea dozei prescrise de medicul dumneavoastră**

---

### **5.1.** Stiloul injector (pen) conține folitropină alfa 900 UI.

- **Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este 450 UI.** Setarea minimă pentru o doză unică este 12,5 UI, iar doza poate fi crescută în trepte a câte 12,5 UI.

### **5.2.** Răsuciți butonul de stabilire a dozei până când apare doza dorită în Fereastra de feedback a dozei.

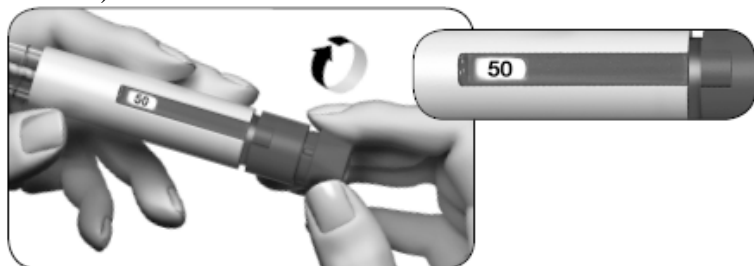


- Răsuciți **înainte** butonul de stabilire a dozei pentru a configura crescător doza



- Răsuciți **înapoi** butonul de stabilire a dozei pentru a corecta doza

- 5.3. Stabiliți doza prescrisă de către medicul dumneavoastră (în exemplul din imagine, aceasta este de 50 UI).

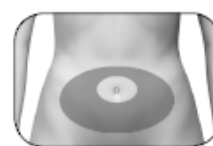


**Atenționare:** Verificați ca în Fereastra de feedback a dozei să apară **doza completă prescrisă** înainte de a trece la pasul următor.

## 6. Injectarea dozei

- 6.1. Alegeți un loc de injectare din zona în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a indicat să administrați injecția.

Pentru a reduce la minim iritarea pielii, selectați un loc de injectare diferit în fiecare zi.



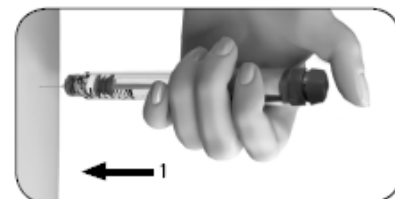
Zona de injectare

- 6.2. Curățați pielea ștergând-o cu un tampon cu alcool.

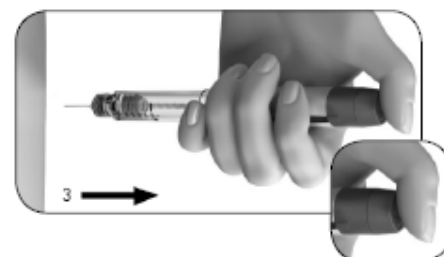
- 6.3. Verificați încă o dată ca Fereastra de feedback a dozei să arate doza corectă.

- 6.4. Injectați doza așa cum ați fost instruit să o faceți de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

- Introduceți lent acul în piele, în întregime (1).



- **Apăsați butonul de stabilire a dozei atât cât este posibil și țineți-l apăsat pentru a efectua injecția completă.**
- Țineți apăsat butonul de stabilire a dozei timp de cel puțin 5 secunde, pentru a vă asigura că injectați doza completă (2). Cu cât este mai mare doza, cu atât va dura mai mult injectarea.
- Numărul care indică doza afișat în Fereastra de feedback a dozei va reveni la „0”.
- După cel puțin 5 secunde, scoateți acul din piele ținând în continuare apăsat butonul de stabilire a dozei (3).
- Eliberați butonul de stabilire a dozei.



**Atenționare:** Asigurați-vă că utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție.

## 7. După injecție

### 7.1. Verificați că ați administrat o injecție completă.

- Verificați dacă Fereastra de feedback a dozei arată „0”.



**Atenționare:** Dacă Fereastra de feedback a dozei arată un număr mai mare de „0”, GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut este gol și nu ați primit doza completă prescrisă.

### 7.2. Efectuați complet o injecție parțială (numai când este necesar)

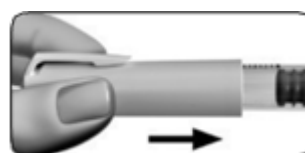
- Fereastra de feedback a dozei va arăta cantitatea omisă pe care trebuie să o injectați utilizând un nou stilou injector (pen).



- Repetați pct. 3 („Înainte de a începe să utilizați GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut al dumneavoastră”) până la pct. 4 („Pregătirea GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut al dumneavoastră pentru injecție”) cu un al doilea stilou injector (pen).
- Stabiliți *doza la cantitatea omisă* pe care ați înregistrat-o în jurnalul de tratament sau la numărul indicat în continuare în Fereastra de feedback a dozei de pe stiloul injector (pen) anterior și injectați.

### 7.3. Îndepărtarea acului după fiecare injecție

- Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață plană.
- Țineți ferm GONAL-f stiloul injector (pen) preumplut, cu o mână, și introduceți acul în capacul exterior al acului.
- Proptiți și împingeți pe o suprafață tare acul cu capacul pus, până auziți un clic („click”).
- Țineți de capacul exterior al acului și deșurubați acul **răsucind în sens invers acelor de ceas**.  
Eliminați acul utilizat în condiții de siguranță.
- Nu reutilizați niciodată un ac utilizat. Nu utilizați niciodată ace în comun cu alte persoane.
- Puneți la loc capacul pe stiloul injector (pen).



#### 7.4. Păstrarea GONAL-f stilou injector (pen) preumplut


##### ATENȚIE:

Nu păstrați niciodată stiloul injector (pen) cu acul atașat.  
Îndepărtați întotdeauna acul din GONAL-f stilou injector (pen) preumplut înainte de a pune la loc capacul stiloului injector.

- Păstrați stiloul injector (pen) în ambalajul original, la loc sigur.
- Când stiloul injector (pen) este gol, întrebați farmacistul cum să îl eliminați.

**Atenționare:** Nu aruncați nici un medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

#### 8. Jurnalul de tratament al GONAL-f stilou injector (pen) preumplut

1 Numărul zilei de tratament	2 Data	3 Ora	4 Volumul stiloului injector (pen)  900 UI/1,5 ml	5 Doza prescrisă	6 7 8 Fereastra de feedback a dozei	
					Cantitatea stabilită pentru injectare	Cantitatea afișată după injectare 
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> dacă este „0”, injectarea este completă	<input type="checkbox"/> dacă nu este „0”, este nevoie de o a doua injecție Injectați această cantitate .....utilizând un nou stilou injector (pen)

Notă: Setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 150 UI este de 150 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 300 UI este de 300 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 450 UI este de 450 UI; setarea maximă pentru o doză unică a stiloului injector (pen) de 900 UI este de 450 UI.

**Aceste Instrucțiuni de utilizare au fost revizuite în {LL/AAAA}.**