**ALLEGATO I**

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

Ogni flaconcino multidose contiene 87 microgrammi di follitropina alfa\* (equivalenti a 1200 UI), per poter rilasciare 77 microgrammi, (equivalenti a 1050 UI) in 1,75 mL. Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 600 UI.

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

*Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Eccipiente con effetti noti: la soluzione ricostituita contiene 9,45 mg di alcool benzilico per mL.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è 6,5‑7,5.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nelle donne adulte

* Anovulazione (inclusa la sindrome dell’ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
* Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all’interno delle tube o trasferimento di zigoti all’interno delle tube.
* GONAL‑f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è raccomandato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell’ovulazione in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/L.

Negli uomini adulti

* GONAL‑f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin,* hCG).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL‑f sono quelle utilizzate per l’FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL‑f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL‑f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all’FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL‑f più bassa di quella generalmente utilizzata con l’FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

*Additional <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

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

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

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

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

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

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75‑150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r‑hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination,* IUI).

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

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

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150‑225 UI di GONAL‑f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere, un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r‑hCG o 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24‑48 ore dopo l’ultima somministrazione di GONAL‑f.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down‑regulation*) con un agonista o antagonista dell’ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell’LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l’utilizzo di GONAL‑f circa 2 settimane dopo l’inizio della terapia con l’agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l’agonista, somministrare 150‑225 UI di GONAL‑f per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L’esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

*Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH*

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l’obiettivo della terapia con GONAL‑f in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l’ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL‑f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l’adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI‑75 UI ad intervalli di 7‑14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r‑hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell’hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una IUI.

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

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

*Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

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

Popolazioni particolari

*Anziani*

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

*Compromissione renale o epatica*

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

*Popolazione pediatrica*

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

Modo di somministrazione

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

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

*<GONAL-f 75 IU>*

Il sito di iniezione va alternato ogni giorno.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

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

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

Ogni flaconcino ricostituito va usato per un solo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione di GONAL‑f polvere e solvente per soluzione iniettabile, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

**4.3 Controindicazioni**

* ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
* tumori dell’ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
* ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell’ovaio policistico
* emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
* carcinoma dell’ovaio, dell’utero o della mammella

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

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

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego**

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

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

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell’ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/mL o > 3.300 pmol/L in caso di anovulazione; > 3.000 pg/mL o > 11.000 pmol/L nell’ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro ≥ 14 mm in caso di anovulazione; ≥ 20 follicoli di diametro ≥ 12 mm nell’ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l’hCG svolga un ruolo chiave nell’induzione dell’OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/mL o > 20.200 pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L’OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell’arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7‑10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

*Gravidanza multipla*

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

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

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

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

*Interruzione della gravidanza*

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

*Gravidanze ectopiche*

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

*Neoplasie del sistema riproduttivo*

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

*Malformazioni congenite*

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

*Eventi tromboembolici*

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

*Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Il solvente contiene alcol benzilico

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

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

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

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL‑f.

Allattamento

GONAL‑f non è indicato durante l’allattamento.

Fertilità

GONAL‑f è indicato per il trattamento dell’infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che GONAL‑f non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d’ora in avanti: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000).

Trattamento nelle donne

*Disturbi del sistema immunitario*

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

*Patologie del sistema nervoso*

Molto comune: cefalea

*Patologie vascolari*

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

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell’asma

*Patologie gastrointestinali*

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

*Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella*

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS grave

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

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

Trattamento negli uomini

*Disturbi del sistema immunitario*

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

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell’asma

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: acne

*Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella*

Comune: ginecomastia, varicocele

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

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

*Esami diagnostici*

Comune: aumento di peso

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

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

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell’FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l’obiettivo della terapia con GONAL‑f è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l’ovulo dopo la somministrazione di hCG.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un’emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 L e la clearance totale è di 0,6 L/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l’accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3‑4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

A*dditional in <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

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

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

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

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

*<GONAL-f 75 IU>*

Polvere

Saccarosio

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

Metionina

Polisorbato 20

Acido fosforico concentrato

Sodio idrossido

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Polvere

Saccarosio

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

Acido fosforico concentrato

Sodio idrossido

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

Alcool benzilico

**6.2 Incompatibilità**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

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

**6.3 Periodo di validità**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 anni.

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

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

2 anni.

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

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*<GONAL-f 75 IU>*

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

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

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

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

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

*<GONAL-f 75 IU>*

Solo per uso singolo.

GONAL‑f deve essere ricostituito con il solvente prima dell’uso (vedere sezione “Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL‑f” nel foglio illustrativo).

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

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

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

La siringa preriempita di solvente deve essere utilizzata solo per la ricostituzione e poi smaltita in conformità ai requisiti di legge locali. Nella confezione di GONAL‑f multidose è incluso un set di siringhe graduate per la somministrazione. In alternativa, possono essere utilizzate delle siringhe graduate con ago pre‑fissato per iniezioni sottocutanee da 1 mL (vedere sezione “Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL‑f” nel foglio illustrativo).

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

La siringa preriempita di solvente deve essere utilizzata solo per la ricostituzione e poi smaltita in conformità ai requisiti di legge locali. Nella confezione di GONAL‑f multidose è incluso un set di siringhe graduate per la somministrazione. In alternativa, possono essere utilizzate delle siringhe graduate con ago pre‑fissato per iniezioni sottocutanee da 1 mL (vedere sezione “Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL-f” nel foglio illustrativo).

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

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

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

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

**8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL-f 150 UI/0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL della soluzione contiene 600 UI di follitropina alfa\* (equivalenti a 44 microgrammi).

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

Ogni penna preriempita multidose rilascia 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) in 0,25 mL.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Ogni penna preriempita multidose rilascia 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) in 0,5 mL.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Ogni penna preriempita multidose rilascia 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) in 0,75 mL.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Ogni penna preriempita multidose rilascia 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) in 1,5 mL.

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

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è 6,7‑7,3.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nelle donne adulte

* Anovulazione (inclusa la sindrome dell’ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
* Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation*, IVF), trasferimento di gameti all’interno delle tube o trasferimento di zigoti all’interno delle tube.
* GONAL‑f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH), è raccomandato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell’ovulazione in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/L.

Negli uomini adulti

* GONAL‑f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin,* hCG).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL‑f sono quelle utilizzate per l’FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL‑f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate.

Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL‑f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all’FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL‑f più bassa di quella generalmente utilizzata con l’FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75‑150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r‑hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (*Intra Uterine Insemination*, IUI).

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

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

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150‑225 UI di GONAL‑f al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere, un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r‑hCG o 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24‑48 ore dopo l’ultima somministrazione di GONAL‑f.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down‑regulation*) con un agonista o antagonista dell’ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell’LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l’utilizzo di GONAL‑f circa 2 settimane dopo l’inizio della terapia con l’agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l’agonista, somministrare 150‑225 UI di GONAL‑f per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L’esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

*Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH ed FSH*

Nelle donne carenti di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l’obiettivo della terapia con GONAL‑f in associazione alla lutropina alfa è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l’ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL‑f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l’adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI‑75 UI ad intervalli di 7‑14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r‑hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell’hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una IUI.

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

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

*Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo*

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

Popolazioni particolari

*Anziani*

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

*Compromissione renale o epatica*

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

*Popolazione pediatrica*

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

**4.3 Controindicazioni**

* ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
* tumori dell’ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
* ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell’ovaio policistico
* emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
* carcinoma dell’ovaio, dell’utero o della mammella

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

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

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego**

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

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

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono la sindrome dell’ovaio policistico, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (ad es. > 900 pg/mL o > 3.300 pmol/L in caso di anovulazione; > 3.000 pg/mL o > 11.000 pmol/L nell’ART) e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (ad es. > 3 follicoli di diametro ≥ 14 mm in caso di anovulazione; ≥ 20 follicoli di diametro ≥ 12 mm nell’ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l’hCG svolga un ruolo chiave nell’induzione dell’OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5.500 pg/mL o > 20.200 pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L’OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell’arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7‑10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

*Gravidanza multipla*

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

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

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

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

*Interruzione della gravidanza*

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

*Gravidanze ectopiche*

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

*Neoplasie del sistema riproduttivo*

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

*Malformazioni congenite*

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

*Eventi tromboembolici*

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

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

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL‑f.

Allattamento

GONAL‑f non è indicato durante l’allattamento.

Fertilità

GONAL‑f è indicato per il trattamento dell’infertilità (vedere paragrafo 4.1).

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

Ci si attende che GONAL‑f non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d’ora in avanti: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000).

Trattamento nelle donne

*Disturbi del sistema immunitario*

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

*Patologie del sistema nervoso*

Molto comune: cefalea

*Patologie vascolari*

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

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell’asma

*Patologie gastrointestinali*

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

*Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella*

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS grave

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

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

Trattamento negli uomini

*Disturbi del sistema immunitario*

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

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell’asma

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: acne

*Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella*

Comune: ginecomastia, varicocele

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

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

*Esami diagnostici*

Comune: aumento di peso

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

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

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Nelle donne il principale effetto della somministrazione parenterale dell’FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi. Nelle donne con anovulazione, l’obiettivo della terapia con GONAL‑f è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo, dal quale verrà liberato l’ovulo dopo la somministrazione di hCG.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un’emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di circa 1 giorno. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 L e la clearance totale è di 0,6 L/ora. Un ottavo della dose somministrata di follitropina alfa viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute l’accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3‑4 giorni. La follitropina alfa stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Polossamero 188

Saccarosio

Metionina

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

m‑Cresolo

Acido fosforico concentrato

Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l’apertura, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25°C. Il paziente deve trascrivere sulla penna preriempita GONAL‑f la data del primo utilizzo.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Prima dell’apertura e nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente refrigerato, per un massimo di 3 mesi a temperatura non superiore a 25°C. Il prodotto deve essere eliminato qualora, dopo 3 mesi, non sia stato utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 0,25 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

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

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 0,5 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

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

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 0,75 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

Confezione da 1 penna preriempita e 12 aghi da utilizzare con la penna per la somministrazione.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

Cartuccia da 3 mL (vetro Tipo I) contenente 1,5 mL di soluzione iniettabile, con tappo dello stantuffo (gomma di alobutile) e una capsula di chiusura modellata in alluminio con interno di gomma nera.

Confezione da 1 penna preriempita e 20 aghi da utilizzare con la penna per la somministrazione.

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

Vedere le “Istruzioni per l’uso”.

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

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

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

GONAL-f 150 UI/0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita non è progettato per consentire la rimozione della cartuccia.

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l’iniezione.

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

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

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

**8. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

EU/1/95/001/000

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

EU/1/95/001/033

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

EU/1/95/001/034

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

EU/1/95/001/035

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995

Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

# A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle de l’Ouriettaz

1170 Aubonne

Svizzera

oppure

Merck S.L.

C/Batanes 1

28770 Tres Cantos (Madrid)

Spagna

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Italia

# B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

# C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

* **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali.

# D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

* **Piano di gestione del rischio(RMP)**

Il titolare dell’autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

* su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
* ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**GONAL-f 75 UI, SCATOLA DA 1, 5, 10 FLACONCINI E 1, 5, 10 SIRINGHE PRERIEMPITE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL‑f 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, metionina, polisorbato 20, acido fosforico concentrato e sodio idrossido.

Solvente per soluzione iniettabile: acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 siringa preriempita da 1 mL di solvente.

5 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.

5 siringhe preriempite da 1 mL di solvente.

10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.

10 siringhe preriempite da 1 mL di solvente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/025 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

1 siringa preriempita di solvente

EU/1/95/001/026 5 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile

5 siringhe preriempite di solvente

EU/1/95/001/027 10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile

10 siringhe preriempite di solvente

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

Lotto di solvente

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L’USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal‑f 75 ui

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL‑f 75 UI, ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL‑f 75 UI polvere per soluzione iniettabile

follitropina alfa

s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

75 UI

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 75 UI,** **ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per polvere per soluzione iniettabile per GONAL‑f

acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL/siringa preriempita

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, SCATOLA DA 1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino multidose contiene 87 microgrammi di follitropina alfa, equivalenti a 1200 UI. Ogni mL della soluzione ricostituita contiene 600 UI.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato e sodio idrossido.

Solvente per soluzione iniettabile: acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 siringa preriempita da 2 mL di solvente.

15 siringhe monouso per la somministrazione graduate in unità di FSH.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per iniezioni multiple.

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

La siringa fornita, preriempita di solvente, deve essere utilizzata solo per la ricostituzione.

Il flaconcino ricostituito deve essere usato da un solo paziente.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Dopo la ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare. Conservare nel contenitore originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata dopo 28 giorni.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/021 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

1 siringa preriempita di solvente

15 siringhe monouso

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

Lotto di solvente

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L’USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal‑f 1050 ui

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml, ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL‑f 1050 UI/1,75 mL polvere per soluzione iniettabile

follitropina alfa

s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. DATA DELLA RICOSTITUZIONE**

Data:

**5. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**6. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1200 UI/flaconcino

**7. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 1050 UI/1,75 ML, ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per l’utilizzo con GONAL‑f 1050 UI/1,75 mL

acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 mL/siringa preriempita

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, SCATOLA DA 1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

follitropina alfa

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino multidose contiene 44 microgrammi di follitropina alfa, equivalenti a 600 UI. Ogni mL della soluzione ricostituita contiene 600 UI.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato e sodio idrossido.

Solvente per soluzione iniettabile: acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 siringa preriempita da 1 mL di solvente.

6 siringhe monouso per la somministrazione graduate in unità di FSH.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per iniezioni multiple.

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

La siringa fornita, preriempita di solvente, deve essere utilizzata solo per la ricostituzione.

Il flaconcino ricostituito deve essere usato da un solo paziente.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Dopo la ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare. Conservare nel contenitore originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata dopo 28 giorni.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/001/031 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

1 siringa preriempita di solvente

6 siringhe monouso

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

Lotto di solvente

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L’USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal‑f 450 ui

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL‑f 450 UI/0,75 ML, ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GONAL‑f 450 UI/0,75 mL polvere per soluzione iniettabile

follitropina alfa

s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. DATA DELLA RICOSTITUZIONE**

Data:

**5. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**6. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

600 UI/flaconcino

**7. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**GONAL-f 450 UI/0,75 ML, ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per l’utilizzo con GONAL‑f 450 UI/0,75 mL

acqua per preparazioni iniettabili, alcool benzilico 0,9%

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL/siringa preriempita

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Gonal-f 150 UI/0,25 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL‑f 150 UI/0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita multidose rilascia 150 UI di follitropina alfa, equivalenti a 11 microgrammi, in 0,25 mL.

Follitropina alfa, 600 UI/mL (equivalenti a 44 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m‑cresolo, acido fosforico concentrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita multidose

4 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e in seguito deve essere gettato.

Dopo l’apertura, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/000 soluzione iniettabile in penna preriempita

4 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L’USO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal‑f 150 ui/0,25 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

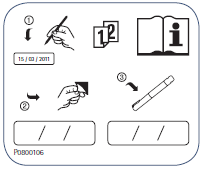
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA

PENNA DI GONAL‑f 150 UI/0,25 mL, ADESIVO

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*

**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL‑f 150 UI/0,25 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL‑f 150 UI/0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 UI/0,25 mL

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Gonal-f 300 UI/0,5 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL‑f 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita multidose rilascia 300 UI di follitropina alfa, equivalenti a 22 microgrammi, in 0,5 mL.

Follitropina alfa, 600 UI/mL (equivalenti a 44 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m‑cresolo, acido fosforico concentrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita multidose

8 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e in seguito deve essere gettato.

Dopo l’apertura, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/033 soluzione iniettabile in penna preriempita

8 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L’USO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal‑f 300 ui/0,5 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

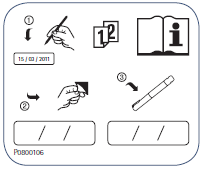
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA

PENNA DI GONAL‑f 300 UI/0,5 mL, ADESIVO

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*

**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL‑f 300 UI/0,5 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL‑f 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 UI/0,5 mL

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Gonal-f 450 UI/0,75 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL‑f 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita multidose rilascia 450 UI di follitropina alfa, equivalenti a 33 microgrammi, in 0,75 mL.

Follitropina alfa, 600 UI/mL (equivalenti a 44 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato, m‑cresolo, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita multidose

12 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e in seguito deve essere gettato.

Dopo l’apertura, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/034 soluzione iniettabile in penna preriempita

12 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L’USO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gonal‑f 450 ui/0,75 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

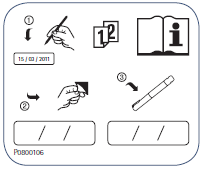
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA

PENNA DI GONAL‑f 450 UI/0,75 mL, ADESIVO

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*

**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL‑f 450 UI/0,75 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL‑f 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

450 UI/0,75 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**GONAL-f 900 UI/1,5 ML, SCATOLA DA 1 PENNA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL‑f 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita multidose rilascia 900 UI di follitropina alfa, equivalenti a 66 microgrammi, in 1,5 mL.

Follitropina alfa, 600 UI/mL (equivalenti a 44 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato, m‑cresolo, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita multidose

20 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere refrigerato e in seguito deve essere gettato.

Dopo l’apertura, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura non superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/035 soluzione iniettabile in penna preriempita

20 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

gonal‑f 900 ui/1,5 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

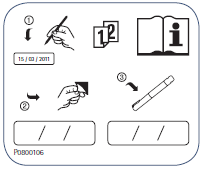
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLA PENNA

PENNA DI GONAL‑f 900 UI/1,5 mL, ADESIVO

*Verrà applicato un adesivo ove il paziente potrà apporre la data di primo utilizzo.*

**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA DI GONAL‑f 900 UI/1,5 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL‑f 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

follitropina alfa

uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

900 UI/1,5 mL

6. ALTRO

# B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Foglio illustrativo: informazioni per l’utilizzatore**

*<GONAL-f 75 IU -pre-filled syringe>*

**GONAL‑f 75 UI polvere e solvente**

**per soluzione iniettabile**

follitropina alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 UI/1,75 mL polvere e solvente**

**per soluzione iniettabile**

follitropina alfa

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f 450 UI/0,75 mL polvere e solvente**

**per soluzione iniettabile**

follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

* + Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
  + Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
  + Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
  + Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos’è GONAL‑f e a cosa serve

2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL‑f

3. Come usare GONAL‑f

4. Possibili effetti indesiderati

5. Come conservare GONAL‑f

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Come preparare e usare GONAL‑f polvere e solvente

**1. Cos’è GONAL‑f e a cosa serve**

**Cos’è GONAL‑f**

GONAL‑f contiene un principio attivo chiamato “follitropina alfa”. La follitropina alfa è un “ormone follicolostimolante” (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati “gonadotropine”. Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

**A cosa serve GONAL‑f**

**Nelle donne adulte,** GONAL‑f viene utilizzato

* per favorire il rilascio di un ovulo dall’ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l’ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato “clomifene citrato”.
* insieme a un altro medicinale chiamato “lutropina alfa” (“ormone luteinizzante” o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall’ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l’ovulazione perché il loro organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
* per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la “fecondazione *in vitro*”, il “trasferimento intratubarico di gameti” o il “trasferimento intratubarico di zigoti”.

**Negli uomini adulti,** GONAL‑f viene utilizzato

* insieme a un altro medicinale chiamato “gonadotropina corionica umana” (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

**2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL‑f**

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

**Non usi GONAL‑f**

* se è allergico all’ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
* se è affetto da un tumore dell’ipotalamo o dell’ipofisi (entrambi parti del cervello).
* se è **una donna**
* con ovaie grandi o sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
* con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
* con cancro dell’ovaio, dell’utero o della mammella
* con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l’insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell’apparato riproduttivo.
* se è **un uomo**
  + con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL‑f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

**Avvertenze e precauzioni**

Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

* la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
* ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l’assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL‑f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l’ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l’hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Gravidanza multipla

Durante l’uso di GONAL‑f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL‑f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all’età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL‑f.

Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL‑f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL‑f, 4‑6 mesi dopo l’inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

Bambini

L’uso di GONAL‑f non è indicato nei bambini.

**Altri medicinali e GONAL‑f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

* Se usa GONAL‑f con altri medicinali che favoriscono l’ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
* Se usa GONAL‑f contemporaneamente a un agonista o antagonista del “ormone di rilascio delle gonadotropine” (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l’ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL‑f per produrre follicoli.

**Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL‑f durante la gravidanza o l’allattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

**GONAL‑f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

*<GONAL-f 1050 IU > + <GONAL-f 450 IU>*

**GONAL-f contiene sodio e alcol benzilico**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

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

**3. Come usare GONAL‑f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

**Come usare il medicinale**

* GONAL‑f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). *Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* La soluzione preparata può essere utilizzata per diverse iniezioni.
* La prima iniezione di GONAL‑f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
* Il medico o l’infermiere le mostreranno come iniettare GONAL‑f prima che possa effettuare l’iniezione da solo.
* Se si somministra GONAL‑f da solo, legga con attenzione e segua le istruzioni alla fine del presente foglio illustrativo “Come preparare e usare la polvere e la soluzione di GONAL‑f”.

**Quale dose utilizzare**

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

*<GONAL-f 1050 IU > + <GONAL-f 450 IU >*

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI), l’unità di misura presente sulle siringhe per la somministrazione fornite nella confezione.

Se usa una siringa diversa, sulla quale sono riportati i millilitri (mL) anziché le UI, può ricavare la quantità corretta da iniettare, espressa in mL, dalla tabella seguente:

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

**Donne**

**Se non ha l’ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

* GONAL‑f viene in genere somministrato ogni giorno.
* Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL‑f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
* La dose iniziale abituale di GONAL‑f è compresa tra 75 e 150 UI ogni giorno.
* La dose di GONAL‑f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5‑75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
* La dose massima giornaliera di GONAL‑f non supera in genere le 225 UI.
* Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di “hCG ricombinante” (r‑hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000‑10.000 UI di hCG, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata dopo 4 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL‑f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL‑f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l’hCG (vedere paragrafo 2, OHSS). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL‑f.

**Se non ha l’ovulazione, non ha cicli mestruali e le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

* La dose iniziale abituale di GONAL‑f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
* Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
* La dose di GONAL‑f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5‑75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
* Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di “hCG ricombinante” (r‑hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000‑10.000 UI di hCG, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un’inseminazione intrauterina, con deposizione dello sperma direttamente nell’utero.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL‑f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL‑f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l’hCG (vedere paragrafo 2, OHSS). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL‑f.

**Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

* La dose iniziale abituale di GONAL‑f è compresa tra 150 e 225 UI ogni giorno, iniziando dal giorno 2 o 3 del suo ciclo in trattamento.
* La dose di GONAL‑f può essere aumentata, a seconda della risposta. La dose massima giornaliera è di 450 UI.
* Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Questo sviluppo dura in genere 10 giorni, ma la durata può variare tra 5 e 20 giorni. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
* Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di “hCG ricombinante” (r‑hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5.000‑10.000 UI di hCG, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

In altri casi, il medico potrebbe innanzitutto bloccare l’ovulazione con un agonista o un antagonista dell’ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). In tal caso, il trattamento con GONAL‑f inizia circa due settimane dopo l’inizio del trattamento con l’agonista. Sia GONAL‑f, sia l’agonista del GnRH vengono somministrati fino allo sviluppo desiderato dei follicoli. Ad esempio, dopo due settimane di trattamento con l’agonista del GnRH, vengono somministrate 150‑225 UI di GONAL‑f per 7 giorni. La dose viene quindi modificata in base alla risposta dell’ovaio.

**Uomini**

* La dose abituale di GONAL‑f è di 150 UI insieme all’hCG.
* Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
* Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l’uso dei due medicinali per almeno 18 mesi

**Se usa più GONAL‑f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all’uso di una quantità eccessiva di GONAL‑f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, OHSS).

**Se dimentica di usare GONAL‑f**

Se dimentica di usare GONAL‑f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Effetti indesiderati gravi nelle donne**

* I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Sindrome da iperstimolazione ovarica”). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
* La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
* Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
* Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10.000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

**Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

* Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL‑f.**

**Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

* Sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)
* Cefalea
* Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

* Dolore addominale
* Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000):

* Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
* L’asma può peggiorare.

**Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

* Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

* Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
* Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000):

* Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
* L’asma può peggiorare.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare GONAL‑f**

*<GONAL-f 75 IU -pre-filled syringe>*

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL‑f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Il medicinale deve essere somministrato subito dopo la preparazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Prima della ricostituzione, non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL‑f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

La soluzione preparata può essere conservata per un massimo di 28 giorni.

* Trascriva sul flaconcino di GONAL‑f la data di preparazione della soluzione.
* Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.
* Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.
* Non usare la soluzione di GONAL‑f rimasta nel flaconcino dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

*Additional in <GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

GONAL‑f non deve essere somministrato in miscela con altri medicinali nella stessa preparazione iniettabile, con l’eccezione della lutropina alfa. Gli studi hanno mostrato che questi due medicinali possono essere miscelati e iniettati insieme, senza che uno dei due venga in qualche modo alterato.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

La polvere di GONAL‑f 1050 UI/1,75 mL non deve essere miscelata con altri medicinali nella stessa preparazione iniettabile.

La polvere di GONAL‑f 1050 UI/1,75 mL non deve essere miscelata con altri contenitori di GONAL‑f nello stesso flaconcino o siringa.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

La polvere di GONAL‑f 450 UI/0,75 mL non deve essere miscelata con altri medicinali nella stessa preparazione iniettabile.

La polvere di GONAL‑f 450 UI/0,75 mL non deve essere miscelata con altri contenitori di GONAL‑f nello stesso flaconcino o siringa.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene GONAL‑f**

* Il principio attivo è follitropina alfa.

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

* Ogni flaconcino contiene 5,5 microgrammi di follitropina alfa.
* Dopo la preparazione della soluzione iniettabile finale, ogni millilitro di soluzione contiene 75 UI (5,5 microgrammi) di follitropina alfa.
* Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, metionina, polisorbato 20, acido fosforico concentrato e sodio idrossido.
* Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Ogni flaconcino contiene 1.200 UI di follitropina alfa.
* Dopo la ricostituzione, 1,75 mL di soluzione contengono 1.050 UI (77 microgrammi) di follitropina alfa, e quindi ogni millilitro di soluzione contiene 600 UI (44 microgrammi).
* Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato e sodio idrossido.
* Il solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili e alcool benzilico.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Ogni flaconcino contiene 600 UI di follitropina alfa.
* Dopo la ricostituzione, 0,75 mL di soluzione contengono 450 UI (33 microgrammi) di follitropina alfa, e quindi ogni millilitro di soluzione contiene 600 UI (44 microgrammi).
* Gli altri componenti sono saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato e sodio idrossido.
* Il solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili e alcool benzilico.

**Descrizione dell’aspetto di GONAL‑f e contenuto della confezione**

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

* GONAL‑f si presenta come polvere e solvente che vengono utilizzati per preparare una soluzione iniettabile.
* La polvere è un pellet bianco in un flaconcino di vetro.
* Il solvente è un liquido limpido incolore in una siringa preriempita contenente 1 mL.
* GONAL‑f è fornito in confezioni da 1, 5, 10 flaconcini di polvere con il corrispondente numero di siringhe preriempite di solvente. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f si presenta come polvere e solvente che vengono utilizzati per preparare una soluzione iniettabile.
* La polvere è un pellet bianco in un flaconcino di vetro multidose.
* Il solvente è una soluzione limpida incolore in una siringa preriempita contenente 2 mL.
* GONAL‑f è fornito in confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente e 15 siringhe monouso per la somministrazione graduate in Unità Internazionali (UI FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f si presenta come polvere e solvente che vengono utilizzati per preparare una soluzione iniettabile.
* La polvere è un pellet bianco in un flaconcino di vetro multidose.
* Il solvente è una soluzione limpida incolore in una siringa preriempita contenente 1 mL.
* GONAL‑f è fornito in confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente e 6 siringhe monouso per la somministrazione graduate in Unità Internazionali (UI FSH).

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

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

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

**COME PREPARARE E USARE GONAL‑f POLVERE E SOLVENTE**

* Questo paragrafo descrive la preparazione e l’uso di GONAL‑f polvere e solvente.
* Prima di iniziare la preparazione, legga per intero queste istruzioni.
* Pratichi l’iniezione ogni giorno alla stessa ora.

**1. Lavarsi le mani e cercare una superficie pulita**

* È importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
* Sono posti adatti un tavolo o il piano di lavoro della cucina puliti.

**2. Preparare e disporre su una superficie tutto l’occorrente:**

* 1 siringa preriempita contenente il solvente (il liquido limpido)
* 1 flaconcino contenente GONAL‑f (la polvere bianca)
* 1 ago per la preparazione
* 1 ago sottile per l’iniezione sottocutanea

Non sono forniti nella confezione:

* 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool
* 1 contenitore per rifiuti taglienti

**3. Preparare la soluzione**

* Togliere la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino contenente la polvere e dalla siringa preriempita.
* Applicare l’ago per la preparazione alla siringa preriempita, inserirlo nel flaconcino di polvere e iniettare lentamente tutto il solvente. Roteare gentilmente senza togliere la siringa. Non agitare.
* Controllare che la soluzione ottenuta sia limpida e priva di particelle.
* Capovolgere il flaconcino e riaspirare lentamente la soluzione nella siringa tirando lo stantuffo.
* Estrarre la siringa dal flaconcino e appoggiarla con cautela. Non toccare l’ago ed evitare che venga a contatto con una superficie qualsiasi.

(Se sono stati prescritti più flaconcini di GONAL‑f, reiniettare lentamente la soluzione ottenuta in un altro flaconcino di polvere, fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconcini prescritto. Se le è stata prescritta lutropina alfa in aggiunta al GONAL‑f, può miscelare insieme i due medicinali invece di iniettarli separatamente. Dopo aver dissolto la polvere di lutropina alfa, aspiri di nuovo la soluzione nella siringa e la reinietti nel flaconcino contenente GONAL‑f. Una volta che la polvere si è sciolta, riaspiri la soluzione nella siringa. Controlli la presenza di eventuali particelle e non usi la soluzione se non è limpida. In 1 mL di solvente è possibile dissolvere fino a 3 contenitori di polvere).

**4. Preparare la siringa per l’iniezione**

* Sostituire l’ago con quello sottile per iniezioni sottocute.
* Eliminare eventuali bolle d’aria: se vi fossero bolle d’aria nella siringa, tenerla verticale con l’ago verso l’alto, e picchiettare leggermente finché le bolle d’aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente lo stantuffo della siringa per espellere l’aria.



**5. Iniettare la dose**

* Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono già avervi informati sulla sede dell’iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l’irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.
* Pulire l’area dell’iniezione con alcool con un movimento circolare.
* Tenere fermamente fra le dita la parte dove si intende fare l’iniezione e inserire l’ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo‑freccia.
* Iniettare la soluzione sottocute premendo lentamente lo stantuffo come da istruzioni. Non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione.
* Rimuovere immediatamente l’ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.



**6. Dopo l’iniezione**

Eliminazione degli oggetti usati: una volta terminata l’iniezione, gettare immediatamente gli aghi utilizzati ed i vetri vuoti in condizioni di sicurezza, preferibilmente nel contenitore per rifiuti taglienti. Deve essere eliminata qualsiasi soluzione non utilizzata.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>:*

**COME PREPARARE E USARE GONAL‑f POLVERE E SOLVENTE**

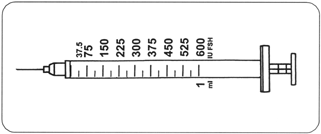
* Questo paragrafo descrive la preparazione e l’uso di GONAL‑f polvere e solvente.
* Prima di iniziare, legga per intero queste istruzioni.
* Pratichi l’iniezione ogni giorno alla stessa ora.

**1. Lavarsi le mani e cercare una superficie pulita**

* È importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
* Sono posti adatti un tavolo o il piano di lavoro della cucina puliti.

**2. Preparare e disporre su una superficie tutto l’occorrente**

* 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool
* la siringa preriempita contenente il solvente (il liquido limpido)
* il flaconcino contenente GONAL‑f (la polvere bianca)
* una siringa vuota per l’iniezione (vedere la figura seguente)



**3. Preparare la soluzione**

* Togliere le capsule di chiusura protettive dal flaconcino contenente la polvere e dalla siringa preriempita.
* Prendere la siringa preriempita, inserire l’ago nel flaconcino di polvere e iniettare lentamente tutto il solvente nel flaconcino contenente la polvere.
* Estrarre la siringa dal flaconcino ed eliminarla (coprirla con la capsula di chiusura protettiva per non ferirsi).
* Questo flaconcino contiene diverse dosi di GONAL‑f. Dovrà tenerlo per diversi giorni e aspirare giornalmente solo la dose prescritta.



**4. Preparare la siringa per l’iniezione**

* Scuotere gentilmente il flaconcino contenente GONAL‑f preparato alla voce 3, non agitare. Controllare che la soluzione sia limpida e non contenga particelle.
* Prendere la siringa per l’iniezione e riempirla d’aria tirando lo stantuffo fino alla dose corretta espressa in Unità Internazionali (UI FSH).
* Inserire l’ago nel flaconcino, capovolgere il flaconcino e iniettare l’aria nel flaconcino.
* Aspirare la dose di GONAL‑f prescritta nella siringa per l’iniezione, tirando lo stantuffo fino alla dose corretta espressa in UI di FSH.



**5. Eliminare le bolle d’aria**

* Se si vedono bolle d’aria nella siringa, tenerla verticale con l’ago rivolto verso l’alto e picchiettare gentilmente la siringa finché tutta l’aria non si sarà raccolta in alto. Spingere lo stantuffo fino a quando le bolle non saranno espulse.



**6. Iniettare la dose**

* Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono averla già informata sulla sede dell’iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l’irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.
* Pulire l’area dell’iniezione con alcool con un movimento circolare.
* Tenere fermamente fra le dita la pelle e inserire l’ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo freccia.
* Iniettare la soluzione sottocute premendo lentamente lo stantuffo, come le è stato insegnato. Non iniettare in una vena. Prendere tutto il tempo necessario per iniettare tutta la soluzione.
* Rimuovere immediatamente l’ago e pulire la zona di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool operando un movimento circolare.



**7. Dopo l’iniezione**

* Una volta terminata l’iniezione, gettare immediatamente le siringhe usate, con cautela, preferibilmente in un contenitore per rifiuti taglienti.
* Conservare il flaconcino di vetro contenente la soluzione preparata in un luogo sicuro. Potrebbe averne bisogno di nuovo. La soluzione preparata è destinata solo a lei e non deve essere data ad altri pazienti.
* Per le ulteriori iniezioni con la soluzione preparata di GONAL‑f ripetere i passaggi da 4 a 7.

**Foglio illustrativo: informazioni per l’utilizzatore**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f 150 UI/0,25 mL soluzione iniettabile in penna preriempita**

follitropina alfa

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita**

follitropina alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in penna preriempita**

follitropina alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 UI/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita**

follitropina alfa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

* + Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
  + Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
  + Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
  + Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos’è GONAL‑f e a cosa serve

2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL‑f

3. Come usare GONAL‑f

4. Possibili effetti indesiderati

5. Come conservare GONAL‑f

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Istruzioni per l’uso

**1. Cos’è GONAL‑f e a cosa serve**

**Cos’è GONAL‑f**

GONAL‑f contiene un principio attivo chiamato “follitropina alfa”. La follitropina alfa è un “ormone follicolostimolante” (FSH), appartenente alla famiglia di ormoni chiamati “gonadotropine”. Le gonadotropine sono coinvolte nella riproduzione e nella fertilità.

**A cosa serve GONAL‑f**

**Nelle donne adulte,** GONAL‑f viene utilizzato

* per favorire il rilascio di un ovulo dall’ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l’ovulazione e che non hanno risposto al trattamento con un medicinale chiamato “clomifene citrato”.
* insieme a un altro medicinale chiamato “lutropina alfa” (“ormone luteinizzante” o LH) per favorire il rilascio di un ovulo dall’ovaio (ovulazione) nelle donne che non hanno l’ovulazione perché il loro organismo produce pochissime gonadotropine (FSH e LH).
* per favorire lo sviluppo di diversi follicoli (ciascuno contenente un ovulo) nelle donne sottoposte a procedure di riproduzione assistita (procedure che possono aiutare a entrare in gravidanza), come la “fecondazione *in vitro*”, il “trasferimento intratubarico di gameti” o il “trasferimento intratubarico di zigoti”.

**Negli uomini adulti,** GONAL‑f viene utilizzato

* insieme a un altro medicinale chiamato “gonadotropina corionica umana” (hCG) per favorire la produzione di sperma negli uomini infertili a causa di livelli bassi di determinati ormoni.

**2. Cosa deve sapere prima di usare GONAL‑f**

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata la fertilità di coppia da parte di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

**Non usi GONAL‑f**

* se è allergico all’ormone follicolostimolante o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
* se è affetto da un tumore dell’ipotalamo o dell’ipofisi (entrambi parti del cervello).
* se è **una donna**
* con ovaie grandi o sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
* con sanguinamenti vaginali di origine sconosciuta
* con cancro dell’ovaio, dell’utero o della mammella
* con una patologia che di solito rende impossibile una gravidanza normale, come l’insufficienza ovarica (menopausa precoce) o le malformazioni dell’apparato riproduttivo.
* se è **un uomo**
  + con danni irreversibili dei testicoli.

Non usi GONAL‑f se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

**Avvertenze e precauzioni**

Porfiria

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

* la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole, e/o
* ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrà raccomandarle di interrompere il trattamento.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)

Se è una donna, questo medicinale incrementa il rischio di OHSS. In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l’assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4).

Se siete pazienti anovulatorie e se la posologia raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS è meno probabile.

Il trattamento con GONAL‑f solo in rari casi causa una OHSS grave se non viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l’ovulazione. Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l’hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Gravidanza multipla

Durante l’uso di GONAL‑f, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di GONAL‑f nei tempi corretti. Nelle procedure di riproduzione assistita, il rischio di una gravidanza multipla è correlato all’età, alla qualità e al numero di ovuli fecondati o di embrioni che le vengono trasferiti.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Se in passato o recentemente ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia, può aumentare il rischio che questi problemi si verifichino o peggiorino durante il trattamento con GONAL‑f.

Uomini con livelli eccessivi di FSH nel sangue

Se è un uomo, i livelli eccessivi di FSH nel sangue possono essere un segno di danno ai testicoli. In questo caso, in genere, GONAL‑f non fa effetto.

Se il medico decide di tentare un trattamento con GONAL‑f, 4‑6 mesi dopo l’inizio del trattamento potrà chiederle di fornire campioni di sperma per le analisi di controllo.

Bambini

L’uso di GONAL‑f non è indicato nei bambini.

**Altri medicinali e GONAL‑f**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

* Se usa GONAL‑f con altri medicinali che favoriscono l’ovulazione (come hCG o clomifene citrato), questo potrà potenziare la risposta dei follicoli.
* Se usa GONAL‑f contemporaneamente a un agonista o antagonista del “ormone di rilascio delle gonadotropine” (GnRH) (questi medicinali riducono i livelli di ormoni sessuali e bloccano l’ovulazione), può aver bisogno di una dose maggiore di GONAL‑f per produrre follicoli.

**Gravidanza e allattamento**

Non usi GONAL‑f durante la gravidanza o l’allattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

**GONAL‑f contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

**3. Come usare GONAL‑f**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

**Come usare il medicinale**

* GONAL‑f va assunto con una iniezione appena sotto la pelle (via sottocutanea). La penna preriempita può essere utilizzata per diverse iniezioni.
* La prima iniezione di GONAL‑f deve essere effettuata sotto la supervisione del medico.
* Il medico o l’infermiere le mostreranno come usare la penna preriempita GONAL‑f per iniettare il medicinale.
* Se si somministra GONAL‑f da solo, legga con attenzione e segua le “Istruzioni per l’uso”.

**Quale dose utilizzare**

Il medico deciderà quanto medicinale deve usare e con quale frequenza. Le dosi riportate di seguito sono espresse in Unità Internazionali (UI).

**Donne**

**Se non ha l’ovulazione e ha cicli mestruali irregolari o assenti**

* GONAL‑f viene in genere somministrato ogni giorno.
* Se ha cicli mestruali irregolari, inizi a usare GONAL‑f entro i primi 7 giorni del ciclo. Se non ha cicli mestruali, può iniziare a utilizzare il medicinale un giorno qualsiasi.
* La dose iniziale abituale di GONAL‑f è compresa tra 75 e 150 UI ogni giorno.
* La dose di GONAL‑f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5‑75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
* La dose massima giornaliera di GONAL‑f non supera in genere le 225 UI.
* Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di “hCG ricombinante” (r‑hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000‑10.000 UI di hCG, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo.

Se il medico non osserva la risposta desiderata dopo 4 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL‑f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL‑f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrato l’hCG (vedere paragrafo 2, OHSS). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL‑f.

**Se non ha l’ovulazione, non ha cicli mestruali e le sono stati diagnosticati livelli molto bassi degli ormoni FSH e LH**

* La dose iniziale abituale di GONAL‑f è compresa tra 75 e 150 UI insieme a 75 UI di lutropina alfa.
* Dovrà usare questi due medicinali ogni giorno per un massimo di cinque settimane.
* La dose di GONAL‑f può essere aumentata ogni 7 giorni o ogni 14 giorni di 37,5‑75 UI fino a ottenere la risposta desiderata.
* Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà somministrata una singola iniezione di 250 microgrammi di “hCG ricombinante” (r‑hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA) o 5.000‑10.000 UI di hCG, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f e lutropina alfa. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere effettuata un’inseminazione intrauterina, con deposizione dello sperma direttamente nell’utero.

Se il medico non osserva alcuna risposta dopo 5 settimane, quel ciclo di trattamento con GONAL‑f deve essere interrotto. Nel ciclo di trattamento successivo, il medico le somministrerà una dose iniziale maggiore di GONAL‑f.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento sarà interrotto e non le sarà somministrato l’hCG (vedere paragrafo 2, OHSS). Nel ciclo successivo, il medico le somministrerà una dose minore di GONAL‑f.

**Se deve far sviluppare diversi ovuli da prelevare per le tecniche di riproduzione assistita**

* La dose iniziale abituale di GONAL‑f è compresa tra 150 e 225 UI ogni giorno, iniziando dal giorno 2 o 3 del suo ciclo in trattamento.
* La dose di GONAL‑f può essere aumentata, a seconda della risposta. La dose massima giornaliera è di 450 UI.
* Il trattamento prosegue fino a che gli ovuli non abbiano raggiunto un determinato grado di sviluppo. Questo sviluppo dura in genere 10 giorni, ma la durata può variare tra 5 e 20 giorni. Il medico stabilirà il momento giusto con analisi del sangue e/o ecografia.
* Quando gli ovuli si saranno sviluppati, le verrà praticata una singola iniezione di 250 microgrammi di “hCG ricombinante” (r‑hCG, un hCG prodotto in laboratorio con una particolare tecnica di DNA ricombinante) o 5.000‑10.000 UI di hCG, 24‑48 ore dopo l’ultima iniezione di GONAL‑f. In questo modo, gli ovuli vengono preparati per il prelievo.

In altri casi, il medico potrebbe innanzitutto bloccare l’ovulazione con un agonista o un antagonista dell’ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). In tal caso, il trattamento con GONAL‑f inizia circa due settimane dopo l’inizio del trattamento con l’agonista. Sia GONAL‑f, sia l’agonista del GnRH vengono somministrati fino allo sviluppo desiderato dei follicoli. Ad esempio, dopo due settimane di trattamento con l’agonista del GnRH, vengono somministrate 150‑225 UI di GONAL‑f per 7 giorni. La dose viene quindi modificata in base alla risposta dell’ovaio.

**Uomini**

* La dose abituale di GONAL‑f è di 150 UI insieme all’hCG.
* Dovrà usare questi due medicinali tre volte alla settimana per almeno 4 mesi.
* Se, dopo 4 mesi, non avrà risposto al trattamento, il medico potrà suggerire di proseguire l’uso dei due medicinali per almeno 18 mesi

**Se usa più GONAL‑f di quanto deve**

Non sono stati descritti effetti dovuti all’uso di una quantità eccessiva di GONAL‑f. Tuttavia, potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) come descritto nel paragrafo 4. Tuttavia, la OHSS potrà verificarsi solo se sarà stato somministrato anche hCG (vedere paragrafo 2, OHSS).

**Se dimentica di usare GONAL‑f**

Se dimentica di usare GONAL‑f, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Informi il medico non appena si rende conto di aver dimenticato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Effetti indesiderati gravi nelle donne**

* I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Ciò può indicare che le ovaie reagiscono in misura eccessiva al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Sindrome da iperstimolazione ovarica”). Questo effetto indesiderato è comune (può colpire fino a 1 persona su 10).
* La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può colpire fino a 1 persona su 100).
* Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono colpire fino a 1 persona su 1.000).
* Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), talvolta indipendenti dalla OHSS (possono colpire fino a 1 persona su 10.000). Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto (vedere anche al paragrafo 2 sotto “Disturbi della coagulazione del sangue”).

**Effetti indesiderati gravi negli uomini e nelle donne**

* Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000).

**Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti, contatti immediatamente il medico, che potrà chiederle di interrompere l'uso di GONAL‑f.**

**Altri effetti indesiderati nelle donne**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

* Sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)
* Cefalea
* Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

* Dolore addominale
* Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e meteorismo

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000):

* Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
* L’asma può peggiorare.

**Altri effetti indesiderati negli uomini**

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

* Reazioni locali della sede di iniezione come dolore, arrossamento, lividi, gonfiore e/o irritazione

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

* Gonfiore delle vene situate sopra e dietro i testicoli (varicocele)
* Ingrossamento della ghiandola mammaria, acne o aumento di peso

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000):

* Possono manifestarsi reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento della pelle, orticaria, gonfiore del viso con difficoltà respiratoria. Queste reazioni possono essere gravi.
* L’asma può peggiorare.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare GONAL‑f**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta della cartuccia o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

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

Nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi senza essere nuovamente refrigerato e deve essere gettato dopo 3 mesi, se non utilizzato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi GONAL‑f se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene particelle o se non è limpido.

Trascriva sulla penna preriempita GONAL‑f la data del primo utilizzo. A questo scopo, con le “Istruzioni per l’uso” è fornito un apposito adesivo.

* Una volta aperta, la penna può essere conservata per un massimo di 28 giorni fuori dal frigorifero (a temperatura pari o inferiore a 25°C).
* Non usare il medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Al termine del trattamento, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene GONAL‑f**

* Il principio attivo è follitropina alfa.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* Ogni millilitro di liquido contiene 600 UI (44 microgrammi) di follitropina alfa. Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose rilascia 150 UI (11 microgrammi) in 0,25 mL.
* Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m‑cresolo, acido fosforico concentrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Ogni millilitro di liquido contiene 600 UI (44 microgrammi) di follitropina alfa. Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose rilascia 300 UI (22 microgrammi) in 0,5 mL.
* Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m‑cresolo, acido fosforico concentrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* Ogni millilitro di liquido contiene 600 UI (44 microgrammi) di follitropina alfa. Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose rilascia 450 UI (33 microgrammi) in 0,75 mL.
* Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m‑cresolo, acido fosforico concentrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* Ogni millilitro di liquido contiene 600 UI (44 microgrammi) di follitropina alfa. Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose rilascia 900 UI (66 microgrammi) in 1,5 mL.
* Gli altri componenti sono polossamero 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, m‑cresolo, acido fosforico concentrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell’aspetto di GONAL‑f e contenuto della confezione**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* GONAL‑f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
* È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 4 aghi monouso.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* GONAL‑f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
* È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 8 aghi monouso.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* GONAL‑f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
* È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 12 aghi monouso.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* GONAL‑f si presenta come liquido iniettabile limpido e incolore in penna preriempita.
* È fornito in confezioni da 1 penna preriempita e 20 aghi monouso.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

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

**Istruzioni per l’uso**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f PENNA PRERIEMPITA 150 UI/0,25 mL**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL‑f PENNA PRERIEMPITA 300 UI /0,5 mL**

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

**GONAL‑f PENNA PRERIEMPITA 450 UI/0,75 mL**

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

**GONAL‑f PENNA PRERIEMPITA 900 UI/1,5 mL**

Soluzione iniettabile in penna preriempita

Follitropina alfa

**Sommario**

**1. Come usare la penna preriempita GONAL‑f**

**2. Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita GONAL‑f**

**3. Prima di iniziare a usare la penna preriempita** **GONAL-f**

**4. Come preparare una penna preriempita GONAL-f per l’iniezione**

**5. Come impostare la dose prescritta dal medico**

**6. Come iniettare la dose**

**7. Dopo l’iniezione**

**8. Diario del trattamento con la penna preriempita GONAL‑f (vedere tabella alla fine)**

**Avvertenza:** leggere queste istruzioni per l’uso prima di usare la penna preriempita GONAL-f. Attenersi esattamente alla procedura descritta, perché può essere diversa da quella usata in passato.

**1. Come usare la penna preriempita GONAL‑f**

* Non condivida la penna con nessuno. La penna è destinata esclusivamente all’iniezione sottocutanea.
* I numeri riportati nella **finestra di controllo della dose** sono espressi in Unità Internazionali o UI. Il medico le avrà detto quante UI dovrà iniettare ogni giorno.
* I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiutano a:

|  |  |
| --- | --- |
| a. Impostare la dose prescritta. |  |
| b. Verificare che l’iniezione sia stata completa. |  |
| c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna. |  |

* Pratichi l’iniezione ogni giorno alla stessa ora. Esempio: 
* Il medico/il farmacista le dirà quante penne dovrà utilizzare per completare il trattamento.

**2. Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita GONAL‑f**

All’ultima pagina è allegato un diario del trattamento.

Usare il diario del trattamento per registrare la quantità di UI iniettate ogni volta.

* Registrare il giorno di trattamento (1), la data (2) e l’ora (3) dell’iniezione.
* Nella prima riga della tabella è stato già inserito il volume contenuto nella penna (4).
* Registrare la dose prescritta nella colonna “Dose prescritta” (5).
* Controllare l’impostazione corretta della dose prima dell’iniezione (6).
* Dopo l’iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
* Confermare la somministrazione di un’iniezione completa (7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da “0” (8).
* Se necessario, praticare un’iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna “Quantità visualizzata dopo l’iniezione” (8).
* Registrare questa dose rimanente nella colonna seguente **“Quantità da iniettare”** (6).

ATTENZIONE:

*--------------------------------------------------------------------------------------------------------Utilizzando il diario del trattamento per registrare l’iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l’intera dose prescritta.*

Esempio di diario del trattamento:

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  150 **UI/**0,25 **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 150 UI | *100* | *100* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#2* | *11/06/* | 07:00 | 150 UI | *100* | *100* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ...***50***.......con una penna nuova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 UI | *N/A* | ***50*** | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  300 **UI/**0,5 **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 300 UI | *125* | *125* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 300 UI | *125* | *125* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 300 UI | *125* | *125* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ....***75***......con una penna nuova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 UI | *N/A* | ***75*** | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  450 **UI/**0,75 **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 450 UI | *175* | *175* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 450 UI | *175* | *175* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 450 UI | *175* | *175* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..***75***........con una penna nuova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 UI | *N/A* | ***75*** | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  900 **UI/**1,5 **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 900 UI | *350* | *350* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 900 UI | *350* | *350* | se "0",  iniezione completa | se se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 900 UI | *350* | *350* | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ....***150***......con una penna nuova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 UI | *N/A* | ***150*** | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità ..........con una penna nuova |

**Nota:** l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 150 UI è 150 UI;l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 300 UI è 300 UI; l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 450 UI è 450 UI; l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 900 UI è 450 UI.

**3. Prima di iniziare a usare la penna preriempita GONAL-f**



* Lavarsi le mani con acqua e sapone.
* Scegliere un piano di lavoro pulito e una **superficie piana.**
* Controllare la **data di scadenza** sull’etichetta della penna.
* Preparare e disporre sulla superficie tutto l’occorrente:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Manopola di impostazione della dose | 5. Connettore ago filettato | 9. Protezione interna dell’ago |
| 2. **Finestra di controllo della dose** | 6. Cappuccio della penna | 10. Cappuccio esterno dell’ago |
| 3. Pistone dello stantuffo | 7. Linguetta a strappo | 11. Batuffoli imbevuti d’alcol |
| 4. Contenitore del serbatoio | 8. Ago rimovibile | 12. Contenitore per oggetti taglienti |

**4. Come preparare una penna preriempita GONAL-f per l’iniezione**

**4.1. Togliere il cappuccio della penna.**

**4.2. Verificare che la finestra di controllo della dose sia impostata su “0”.**



**4.3. Preparare l’ago per l’iniezione**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Prendere un ago nuovo – usare esclusivamente gli aghi “monouso” forniti nella confezione. * Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell’ago. * Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell’ago non sia danneggiata o assente. | Esempio di una linguetta in buone condizioni | Esempio di una linguetta in cattive condizioni |
| * Tirare via la linguetta. |  |  |

ATTENZIONE:

*-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------Se la linguetta è danneggiata o assente, non usare l’ago. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti. Prendere un ago nuovo.*

**4.4. Collegare l’ago**

* Avvitare la punta filettata della penna preriempita GONAL-f nel cappuccio esterno dell’ago fino ad avvertire una leggera resistenza.

**Avvertenza:** non stringere troppo l’ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l’iniezione.

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| * Rimuovere il cappuccio esterno dell’ago tirando leggermente. **Metterlo da parte per poterlo usare più avanti.** * Tenere la penna preriempita GONAL-f con l’ago rivolto verso l’alto. * Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna verde. |  |

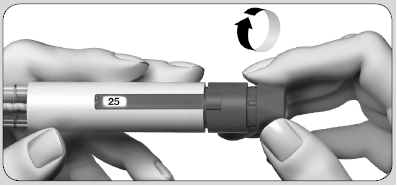
**4.5. Osservare con attenzione la punta dell’ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido**

|  |  |
| --- | --- |
| * Se si osservano una o più piccole gocce di liquido, passare al **paragrafo 5: Come impostare la dose prescritta dal medico.**   **Avvertenza:** Controllare se vi sono una o più gocce **SOLO LA PRIMA VOLTA** che si usa una nuova penna preriempita GONAL-f, per rimuovere l’aria dal sistema. |  |

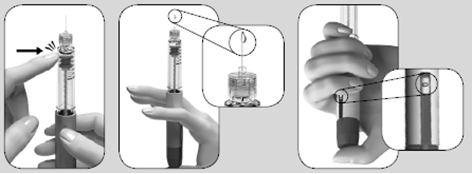
ATTENZIONE:

*------------------------------------------------------------------------------------------------------------------Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell’ago* ***la prima volta*** *che si usa una penna nuova, effettuare i passaggi descritti alla pagina seguente.*

**Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell’ago la prima volta che si usa una penna nuova:**

****

1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in senso orario finché la finestra di controllo della dose non **indica 25**. Se si oltrepassa il 25, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l’ago rivolto verso l'alto.

3. Picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio

4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell’ago.

5. Verificare che la finestra di controllo della dose indichi "0".

6. Passare al **paragrafo 5**: **Come impostare la dose prescritta dal medico.**

**5. Come impostare la dose prescritta dal medico**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**5.1.** La penna contiene 150 UI di follitropina alfa.

* La **dose singola massima** che si può impostare con la penna da 150 UI **è 150 UI.** La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**5.1.** La penna contiene 300 UI di follitropina alfa.

* La **dose singola massima** che si può impostare con la penna da 300 UI **è 300 UI.** La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

**5.1.** La penna contiene 450 UI di follitropina alfa.

* La **dose singola massima** che si può impostare con la penna da 450 UI **è 450 UI.** La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

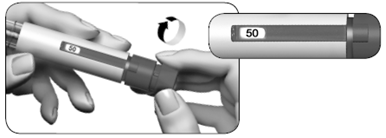
**5.1.** La penna contiene 900 UI di follitropina alfa.

* La **dose singola massima** che si può impostare con la penna da 900 UI **è 450 UI.** La dose singola minima è 12,5 UI e la dose può essere aumentata con incrementi di 12,5 UI.

**5.2. Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per aumentare la dose | * **Ruotare** la manopola di impostazione della dose **indietro** per correggere la dose |

**5.3.** Impostare la dose prescritta dal medico (nell’esempio illustrato nella figura, è pari a 50 UI).



**Avvertenza:** controllare che la finestra di controllo della dose indichi **l’intera dose prescritta** prima di passare alla voce successiva.

**6. Come iniettare la dose**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **6.1.** Scegliere la sede dell’iniezione nella regione indicata dal medico o dall’infermiere.  Per ridurre al minimo l’irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa. | | | |  | Sito di iniezione | |
| **6.2.** Pulire la pelle con un batuffolo di cotone imbevuto d’alcol.  **6.3.** Controllare nuovamente che la dose indicata nella finestra di controllo della dose sia quella corretta.  **6.4.** Iniettare la dose come le è stato spiegato dal medico o dall’infermiere. | | | | |  | | |
| * Spingere lentamente tutto l’ago nella pelle (1). | | |  | | | |
| * **Premere a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l’iniezione. * Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi, in modo da iniettare tutta la dose (2). Quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla. * Il numero che appare nella finestra di controllo della dose tornerà a “0”. |  | |  | | |
| * Dopo almeno 5 secondi, tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta, estrarre l’ago dalla pelle (3). * Rilasciare la manopola di impostazione della dose.   **Avvertenza:** usare sempre un ago nuovo per ogni iniezione. |  |  | | | | | |

**7. Dopo l’iniezione**

**7.1.** Accertarsi di aver effettuato una iniezione completa

* Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo “0”.



**Avvertenza:** se la **finestra di controllo della dose** indica un numero superiore allo “0”, la penna preriempita GONAL-f è vuota e non è stata somministrata l’intera dose prescritta.

**7.2. Come completare un’iniezione parziale (solo se necessario)**

* La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata **utilizzando una penna nuova**.



* Ripetere la procedura indicata nel paragrafo 3 **( “Prima di iniziare a usare la penna preriempita GONAL-f”**) fino al paragrafo 4 **( “Come preparare una penna preriempita GONAL-f per l’iniezione”)** con una seconda penna.
* Impostare la dose sulla quantità mancante registrata nel diario del trattamento o sul numero ancora visualizzato nella finestra di controllo della dose della penna appena usata e praticare l’iniezione.

**7.3. Come togliere l’ago dopo ogni iniezione**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| * Appoggiare il cappuccio esterno dell’ago su una superficie piana. * Tenere saldamente la penna preriempita GONAL-f con una mano e infilare l’ago nel cappuccio esterno. * Premere ora l’ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto (“click”). | |  | |
| * Afferrare il cappuccio esterno dell’ago e svitare l’ago **ruotandolo in senso antiorario.**   Gettare via l’ago usato in modo sicuro. |  | |  |
| * Non riutilizzare mai un ago usato. Non condividere mai gli aghi con altre persone. | |  | |
| * Rimettere il cappuccio della penna sulla penna. | |

**7.4. Come conservare la penna preriempita GONAL-f**

ATTENZIONE:

*------------------------------------------------------------------------------------------------------------------Non conservare mai la penna con l'ago attaccato.*

***Rimuovere sempre l'ago dalla penna preriempita GONAL-f prima di riposizionare il cappuccio sulla penna.***

* Conservare la penna nella confezione originale in un luogo sicuro.
* Quando la penna è vuota, chiedere al farmacista come eliminarla.

**Avvertenza**: Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

**8. Diario del trattamento con la penna preriempita GONAL-f**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  **150 UI/0,25** **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non"0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non"0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  **300 UI/0,5** **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non"0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non"0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  **450 UI/0,75** **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non"0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Giorno di trattamento** | **2**  **Data** | **3**  **Ora** | **4**  **Volume della penna**  **900 UI/1,5** **mL** | **5**  **Dose prescritta** | **6 7 8**  **Finestra di controllo della dose** | | |
| **Quantità da iniettare** | **Quantità visualizzata dopo l’iniezione** | |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non"0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  iniezione completa | se non "0", occorre seconda iniezione  Iniettare la quantità .........con una penna nuova |

Nota: l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 150 UI è 150 UI; l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 300 UI è 300 UI; l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 450 UI è 450 UI; l’impostazione massima per una dose singola con la penna da 900 UI è 450 UI.

**Queste istruzioni per l’uso sono state aggiornate il** **{MM/AAAA}.**