**ANEXO I**

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f 75 UI pó e solvente para solução injetável

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f1050 UI/1,75 ml pó e solvente para solução injetável

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó e solvente para solução injetável

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

*<GONAL-f 75 IU>*

Cada frasco para injetáveis contém 5,5 microgramas de folitropina alfa\* equivalente a 75 UI. Cada ml da solução reconstituída contém 75 UI.

*<GONAL-f 1050 IU>*

Cada frasco para injetáveis multidose contém 87 microgramas de folitropina alfa\* (equivalente a 1 200 UI), de forma a fornecer 77 microgramas (equivalente a 1 050 UI) em 1,75 ml. Cada ml da solução reconstituída contém 600 UI.

*<GONAL-f 450 IU>*

Cada frasco para injetáveis multidose contém 44 microgramas de folitropina alfa\* (equivalente a 600 UI), de forma a fornecer 33 microgramas (equivalente a 450 UI) em 0,75 ml. Cada ml da solução reconstituída contém 600 UI.

\* hormona folículo‑estimulante humana recombinante (r‑hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante

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

Excipiente com efeito conhecido: A solução reconstituída contém 9,45 ml de álcool benzílico por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

Aspeto do pó: pélete liofilizado de cor branca.

Aspeto do solvente: solução límpida incolor.

O pH da solução reconstituída é 6,5‑7,5.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Em mulheres adultas

* Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
* Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas e transferência intrafalopiana de zigotos.
* GONAL‑f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

Em homens adultos

* GONAL‑f é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

**4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica com GONAL‑f deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Posologia

As doses recomendadas de GONAL‑f são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de GONAL‑f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha‑se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaios clínicos comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com GONAL‑f em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera‑se apropriado administrar uma dose total mais baixa de GONAL‑f do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Ver secção 5.1.

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

Foi demonstrada bioequivalência entre doses equivalentes da apresentação monodose e da apresentação multidose de GONAL‑f.

A tabela seguinte indica o volume que tem de ser injetado para administrar a dose prescrita:

| **Dose (UI)** | **Volume a ser injetado (ml)** |
| --- | --- |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

*Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)*

GONAL‑f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia‑se com administrações diárias de 75‑150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r‑hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24‑48 horas após a última injeção de GONAL‑f. Recomenda‑se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

*Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida*

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150‑225 UI de GONAL‑f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém‑se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r‑hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24‑48 horas após a última injeção de GONAL‑f para a indução da maturação folicular final.

A sub‑regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com GONAL‑f é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo‑se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram‑se 150‑225 UI de GONAL‑f nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém‑se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

*Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH*

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com GONAL‑f, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL‑f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia‑se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75‑150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7‑14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5‑75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r‑hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24‑48 horas após as últimas injeções de GONAL‑f e de lutropina alfa. Recomenda‑se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrópica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

*Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico*

GONAL‑f deve ser administrado numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar‑se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

Populações especiais

*Idosos*

Não existe utilização relevante de GONAL‑f na população idosa. A segurança e eficácia de GONAL‑f em doentes idosos não foram estabelecidas.

*Disfunção hepática ou renal*

A segurança, eficácia e farmacocinética de GONAL‑f em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

*População pediátrica*

Não existe utilização relevante de GONAL‑f na população pediátrica.

Modo de administração

GONAL‑f destina‑se a administração por via subcutânea. A injeção deve ser administrada à mesma hora todos os dias.

A primeira injeção de GONAL‑f deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de GONAL‑f só deve ser efetuada por doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

*<GONAL-f 75 IU>*

O local de injeção deve ser alternado diariamente.

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

Como GONAL‑f multidose se destina a várias injeções, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação multidose.

Devido à reatividade local do álcool benzílico, não se deve utilizar o mesmo local de injeção em dias consecutivos.

Os frascos para injetáveis individuais com a solução reconstituída devem ser utilizados apenas num único doente.

Para instruções acerca da reconstituição e administração de GONAL‑f pó e solvente para solução injetável, ver secção 6.6 e o folheto informativo.

**4.3 Contraindicações**

* hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

1. tumores do hipotálamo ou da hipófise
2. hipertrofia ou quistos ováricos não causado pela síndrome do ovário poliquístico
3. hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
4. carcinoma do útero, ovário ou mama.

GONAL‑f não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

1. insuficiência ovárica primária
2. malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
3. tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez

* insuficiência testicular primária

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

GONAL‑f é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropinas requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz do GONAL‑f requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

Porfiria

Os doentes com porfiria ou história familiar de porfiria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com GONAL‑f. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotiroidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de GONAL‑f e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, GONAL‑f demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrado com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7‑14 dias com incrementos de 37,5‑75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de GONAL‑f/LH versus a gonadotropina menopáusica humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com GONAL‑f/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

*Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)*

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar‑se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vómitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de ≥ 14 mm de diâmetro na anovulação; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de GONAL‑f pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda‑se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou ≥ 40 folículos no total, recomenda‑se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster‑se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contracetivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve‑se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda‑se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

*Gravidez múltipla*

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a conceção natural. A maioria das conceções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda‑se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

*Perda de gravidez*

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após conceção natural.

*Gravidez ectópica*

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por conceção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

*Neoplasias do sistema reprodutor*

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

*Malformações congénitas*

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às conceções espontâneas. Pensa‑se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

*Acontecimentos tromboembólicos*

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com GONAL‑f/hCG. GONAL‑f não deve ser utilizado em situações nas quais não é possível obter uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda‑se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Teor em sódio

GONAL‑f contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Solvente contendo álcool benzílico

Após a reconstituição com o solvente fornecido, este medicamento contém 1,23 mg de álcool benzílico por cada 75 UI, o que é equivalente a 9,45 mg/ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de GONAL‑f com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potenciar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de GONAL‑f necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações medicamentosas clinicamente significativas durante a terapêutica com GONAL‑f.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Gravidez

Não há indicação para a utilização de GONAL‑f durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em gravidezes expostas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3).

Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL‑f.

Amamentação

GONAL‑f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

GONAL‑f é indicado para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de GONAL‑f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam‑se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000).

Tratamento em mulheres

*Doenças do sistema imunitário*

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

*Doenças do sistema nervoso*

Muito frequentes: Cefaleias

*Vasculopatias*

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

*Doenças gastrointestinais*

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vómitos, diarreia

*Doenças dos órgãos genitais e da mama*

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

*Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

Tratamento em homens

*Doenças do sistema imunitário*

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

*Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

Frequentes: Acne

*Doenças dos órgãos genitais e da mama*

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

*Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

*Exames complementares de diagnóstico*

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sobredosagem**

Desconhecem‑se os efeitos de uma sobredosagem com GONAL‑f, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com GONAL‑f é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter‑se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r‑hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela abaixo) e na indução da ovulação, GONAL‑f foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, GONAL‑f numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança do GONAL‑f com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

|  | GONAL‑f  (n=130) | FSH urinária  (n=116) |
| --- | --- | --- |
| Número de ovócitos obtidos | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Dias necessários de estimulação FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Necessidade de aumentar a dose (%) | 56,2 | 85,3 |

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas (p< 0,05) para todos os critérios listados.

Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, GONAL‑f administrado concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogénese.

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui‑se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respetivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3‑4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogénese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

**5.3 Dados de segurança pré‑clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

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

Em coelhos, tanto a administração da formulação reconstituída com álcool benzílico a 0,9%, como a administração apenas de álcool benzílico a 0,9%, causaram uma hemorragia ligeira e inflamação subaguda após uma única injeção subcutânea, ou alterações inflamatórias ligeiras e degenerativas após uma única injeção intramuscular, respetivamente.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas (≥ 5 UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como o GONAL‑f não é indicado na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

*<GONAL-f 75 IU>*

Pó

Sacarose

Di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado

Fosfato dissódico di‑hidratado

Metionina

Polissorbato 20

Ácido fosfórico concentrado

Hidróxido de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

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

Pó

Sacarose

Di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado

Fosfato dissódico di‑hidratado

Ácido fosfórico, concentrado

Hidróxido de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

Álcool benzílico

**6.2 Incompatibilidades**

*<GONAL-f 75 IU>*

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

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

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

**6.3 Prazo de validade**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 anos.

Para utilização imediata e única após a primeira abertura e reconstituição.

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

2 anos.

A solução reconstituída é estável durante 28 dias a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

*<GONAL-f 75 IU>*

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Antes da reconstituição, não conservar acima de 25º C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição, não conservar acima de 25ºC. Não congelar. Conservar no recipiente de origem para proteger da luz.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f é apresentado na forma de pó e solvente para injeção. O pó é apresentado em frascos para injetáveis de 3 ml (vidro Tipo I) com rolha de borracha (borracha de bromobutilo) e cápsula de fecho de alumínio destacável. O solvente para a reconstituição de 1 ml é apresentado em seringas pré‑cheias de 1 ml (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha.

O medicamento é fornecido em embalagens de 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis com 1, 5 ou 10 seringas pré‑cheias de solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f é apresentado na forma de pó e solvente para injeção. O pó é apresentado em frascos para injetáveis de 3 ml (vidro Tipo I), com rolha de borracha (borracha de bromobutilo) e cápsula de fecho de alumínio destacável. O solvente para a reconstituição é apresentado em seringas pré‑cheias de 2 ml (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha. São também fornecidas seringas de propileno com agulha pré‑fixa de aço inoxidável para a administração da injeção.

O medicamento é fornecido em embalagens com 1 frasco para injetáveis de pó, 1 seringa pré‑cheia de solvente para reconstituição e 15 seringas descartáveis graduadas em microgramas e unidades de FSH para a administração da injeção.

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f é apresentado na forma de pó e solvente para injeção. O pó é apresentado em frascos para injetáveis de 3 ml (vidro Tipo I), com rolha de borracha (borracha de bromobutilo) e cápsula de fecho de alumínio destacável. O solvente para a reconstituição é apresentado em seringas pré‑cheias de 1 ml (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha. São também fornecidas seringas de propileno com agulha pré‑fixa de aço inoxidável para a administração da injeção.

O medicamento é fornecido em embalagens com 1 frasco para injetáveis de pó, 1 seringa pré‑cheia de solvente para reconstituição e 6 seringas descartáveis graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

*<GONAL-f 75 IU>*

Destina‑se exclusivamente a administração única.

GONAL‑f deve ser reconstituído com o solvente antes da utilização (ver secção “Como preparar e utilizar GONAL‑f pó e solvente” no folheto informativo).

GONAL‑f pode ser misturado com lutropina alfa e coadministrado numa injeção única. Neste caso, a lutropina alfa deve ser reconstituída em primeiro lugar e depois utilizada para reconstituir o pó de GONAL‑f.

Estudos demonstraram que a coadministração com lutropina alfa, não altera significativamente a atividade, estabilidade e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das substâncias ativas.

*<GONAL-f 1050 IU>*

Antes da utilização, GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó deve ser reconstituído com os 2 ml do solvente fornecido.

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó não deve ser reconstituído com nenhuma das outras apresentações de GONAL‑f.

A seringa pré‑cheia de solvente fornecida só deve ser utilizada para a reconstituição e eliminada depois de acordo com as exigências locais. Um conjunto de seringas graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção é fornecido dentro da embalagem do GONAL‑f multidose. Alternativamente, pode ser utilizada uma seringa de 1 ml, graduada em ml, com agulha pré‑fixa para administração subcutânea (ver secção “Como preparar e utilizar GONAL‑f pó e solvente” no folheto informativo).

*<GONAL-f 450 IU>*

Antes da utilização, GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó deve ser reconstituído com 1 ml do solvente fornecido.

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó não deve ser reconstituído com nenhuma das outras apresentações de GONAL‑f.

A seringa pré‑cheia de solvente fornecida só deve ser utilizada para a reconstituição e eliminada depois de acordo com as exigências locais. Um conjunto de seringas graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção é fornecido dentro da embalagem do GONAL‑f multidose. Alternativamente, pode ser utilizada uma seringa de 1 ml, graduada em ml, com agulha pré‑fixa para administração subcutânea (ver secção “Como preparar e utilizar GONAL‑f pó e solvente” no folheto informativo).

A solução reconstituída não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

GONAL‑f150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f300 UI/0,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f900 UI/1,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada mililitro de solução contém 600 UI de folitropina alfa\* (equivalente a 44 microgramas).

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

Cada caneta pré-cheia multidose permite a administração de uma dose de 150 UI (equivalente a 11 microgramas) em 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Cada caneta pré‑cheia multidose permite a administração de uma dose de 300 UI (equivalente a 22 microgramas) em 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Cada caneta pré‑cheia multidose permite a administração de uma dose de 450 UI (equivalente a 33 microgramas) em 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Cada caneta pré‑cheia multidose permite a administração de uma dose de 900 UI (equivalente a 66 microgramas) em 1,5 ml.

\* hormona folículo‑estimulante humana recombinante (r‑hFSH) produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável em caneta pré‑cheia.

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,7‑7,3.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Em mulheres adultas

* Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
* Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafalopiana de gâmetas e transferência intrafalopiana de zigotos.
* GONAL‑f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH. Nos ensaios clínicos, estas doentes foram definidas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

Em homens adultos

* GONAL‑f é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

**4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica com GONAL‑f deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações da fertilidade.

Deve ser entregue aos doentes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser informados sobre como utilizar as técnicas de injeção corretas.

Posologia

As doses recomendadas de GONAL‑f são as utilizadas com a FSH urinária. A avaliação clínica de GONAL‑f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos presentemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinária. Aconselha‑se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Ensaios clínicos comparativos demonstraram que, em média, as doentes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com GONAL‑f em comparação com a FSH urinária. Assim sendo, considera‑se apropriado administrar uma dose total mais baixa de GONAL‑f do que aquela geralmente usada para a FSH urinária, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Ver secção 5.1.

Foi demonstrada bioequivalência entre doses equivalentes da apresentação monodose e da apresentação multidose de GONAL‑f.

*Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)*

GONAL‑f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente usado inicia‑se com administrações diárias de 75‑150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a doente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a doente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r‑hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24‑48 horas após a última injeção de GONAL‑f. Recomenda‑se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte.Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG (ver secção 4.4). O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior à do ciclo anterior.

*Mulheres submetidas a estimulação ovárica para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução medicamente assistida*

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150‑225 UI de GONAL‑f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogénios e/ou ecografia), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da doente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém‑se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r‑hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24‑48 horas após a última injeção de GONAL‑f para a indução da maturação folicular final.

A sub‑regulação com um agonista ou um antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tónicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com GONAL‑f é iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo‑se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram‑se 150‑225 UI de GONAL‑f nos primeiros 7 dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovárica.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém‑se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

*Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH*

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com GONAL‑f, em associação com lutropina alfa, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será libertado o óvulo após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL‑f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Dado que estas doentes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

Um regime posológico recomendado inicia‑se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa com 75‑150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada doente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ecografia e/ou pela secreção de estrogénios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7‑14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5‑75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r‑hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24‑48 horas após as últimas injeções de GONAL‑f e de lutropina alfa. Recomenda‑se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrópica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Se se obtiver uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

*Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico*

GONAL‑f deve ser administrado numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses. Se, após este período, o doente não tiver respondido, deve continuar‑se com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para atingir a espermatogénese.

Populações especiais

*Idosos*

Não existe utilização relevante de GONAL‑f na população idosa. A segurança e eficácia de GONAL‑f em doentes idosos não foram estabelecidas.

*Disfunção hepática ou renal*

A segurança, eficácia e farmacocinética de GONAL‑f em doentes com disfunção hepática ou renal não foram estabelecidas.

*População pediátrica*

Não existe utilização relevante de GONAL‑f na população pediátrica.

Modo de administração

GONAL‑f destina‑se a administração por via subcutânea. A injeção deve ser administrada à mesma hora todos os dias.

A primeira injeção de GONAL‑f deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de GONAL‑f só deve ser efetuada por doentes que estão motivados, devidamente formados e que tenham acesso a aconselhamento especializado.

Como GONAL‑f caneta pré‑cheia com um cartucho multidose destina-se a ser utilizado para várias injeções, devem ser dadas instruções claras aos doentes para evitar a utilização incorreta da apresentação multidose.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré‑cheia, ver secção 6.6 e as “Instruções de utilização”.

**4.3 Contraindicações**

* hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

1. tumores do hipotálamo ou da hipófise
2. hipertrofia ou quistos ováricos não causado pela síndrome do ovário poliquístico
3. hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
4. carcinoma do útero, ovário ou mama.

GONAL‑f não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

1. insuficiência ovárica primária
2. malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
3. tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez

* insuficiência testicular primária

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

GONAL‑f é uma substância gonadotrópica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropinas requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz do GONAL‑f requer uma monitorização ecográfica regular da resposta ovárica, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual à FSH, podendo ocorrer em algumas doentes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

Porfiria

Os doentes com porfiria ou história familiar de porfiria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com GONAL‑f. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a interrupção do tratamento.

Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotiroidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de RMA, pode ocorrer um aumento do volume ovárico ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de GONAL‑f e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica, minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, GONAL‑f demonstrou aumentar a sensibilidade ovárica quando administrado com lutropina alfa. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7‑14 dias com incrementos de 37,5‑75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de GONAL‑f/LH versus a gonadotropina menopáusica humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com GONAL‑f/LH é similar à que foi obtida com a hMG.

*Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)*

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovárica controlada. É observada com maior frequência em mulheres com síndrome do ovário poliquístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovárica não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovárico, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais, e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar‑se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vómitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem síndrome do ovário poliquístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na RMA) e um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de ≥ 14 mm de diâmetro na anovulação; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diâmetro na RMA).

A adesão à dose e regime de administração recomendados de GONAL‑f pode minimizar o risco de hiperestimulação ovárica (ver secções 4.2 e 4.8). Recomenda‑se que seja efetuada a monitorização dos ciclos de estimulação por ecografia e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou ≥ 40 folículos no total, recomenda‑se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster‑se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contracetivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na RMA, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS ligeira ou moderada resolve‑se espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda‑se que o tratamento com gonadotropinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, e que a doente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

*Gravidez múltipla*

Em mulheres submetidas a indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a conceção natural. A maioria das conceções múltiplas é de gémeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda‑se uma monitorização cuidadosa da resposta ovárica.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de RMA, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da doente.

As doentes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

*Perda de gravidez*

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em doentes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de RMA do que após conceção natural.

*Gravidez ectópica*

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por conceção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após RMA é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

*Neoplasias do sistema reprodutor*

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, quer benignas quer malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

*Malformações congénitas*

A prevalência de malformações congénitas após técnicas de RMA poderá ser ligeiramente superior relativamente às conceções espontâneas. Pensa‑se que tal facto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

*Acontecimentos tromboembólicos*

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos.

Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógena são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com GONAL‑f/hCG. GONAL‑f não deve ser utilizado em situações nas quais não é possível obter uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda‑se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Teor em sódio

GONAL‑f contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso concomitante de GONAL‑f com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potenciar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de GONAL‑f necessária para provocar uma resposta ovárica adequada. Não foram relatadas outras interações clinicamente significativas durante a terapêutica com GONAL‑f.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Gravidez

Não há indicação para a utilização de GONAL‑f durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em gravidezes expostas (menos de 300 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com folitropina alfa.

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3).

Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL‑f.

Amamentação

GONAL‑f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

GONAL‑f é indicado para utilização em casos de infertilidade (ver secção 4.1).

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

É de esperar que os efeitos de GONAL‑f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, quistos ováricos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção).

A síndrome de hiperestimulação ovárica ligeira ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é pouco frequente (ver secção 4.4).

A tromboembolia pode ocorrer muito raramente (ver secção 4.4).

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam‑se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000).

Tratamento em mulheres

*Doenças do sistema imunitário*

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

*Doenças do sistema nervoso*

Muito frequentes: Cefaleias

*Vasculopatias*

Muito raros: Tromboembolia (tanto em associação como separado de OHSS)

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

*Doenças gastrointestinais*

Frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vómitos, diarreia

*Doenças dos órgãos genitais e da mama*

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

Pouco frequentes: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada) (ver secção 4.4)

Raros: Complicação de OHSS grave

*Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

Tratamento em homens

*Doenças do sistema imunitário*

Muito raros: Reações de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reações anafiláticas e choque

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

*Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

Frequentes: Acne

*Doenças dos órgãos genitais e da mama*

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

*Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Muito frequentes: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação no local de injeção)

*Exames complementares de diagnóstico*

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sobredosagem**

Desconhecem‑se os efeitos de uma sobredosagem com GONAL‑f, no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS (ver secção 4.4).

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores dos sistemas genitais, gonadotropinas, código ATC: GO3GA05.

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parentérica de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com GONAL‑f é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as doentes com deficiência grave de FSH e de LH, foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve ter‑se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes.

Em ensaios clínicos que compararam a r‑hFSH (folitropina alfa) e a FSH urinária na RMA (ver tabela abaixo) e na indução da ovulação, GONAL‑f foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na RMA, GONAL‑f numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de ovócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Tabela: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatorizado, paralelo, de comparação de eficácia e segurança do GONAL‑f com a FSH urinária em técnicas de reprodução medicamente assistida)

|  | GONAL‑f  (n=130) | FSH urinária  (n=116) |
| --- | --- | --- |
| Número de ovócitos obtidos | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Dias necessários de estimulação FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Necessidade de aumentar a dose (%) | 56,2 | 85,3 |

As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas (p< 0,05) para todos os critérios listados.

Eficácia e segurança clínicas no homem

Em homens com insuficiência em FSH, GONAL‑f administrado concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogénese.

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui‑se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (“steady state”) e a depuração total são de 10 l e 0,6 l/h, respetivamente. Um oitavo da dose de folitropina alfa é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3‑4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a folitropina alfa mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogénese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

**5.3 Dados de segurança pré‑clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida e de genotoxicidade, para além dos já mencionados noutras secções deste RCM.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas (≥ 5 UI/kg/dia), a folitropina alfa provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogénica, e distocia similar à observada com a gonadotropina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como o GONAL‑f não é indicado na gravidez, estes dados têm uma limitada relevância clínica.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

Poloxâmero 188

Sacarose

Metionina

Di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado

Fosfato dissódico di‑hidratado

Metacresol

Ácido fosfórico, concentrado

Hidróxido de sódio

Água para preparações injetáveis

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado por um período máximo de 28 dias a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC. O doente deve escrever na caneta pré‑cheia de GONAL‑f o dia da primeira utilização.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2ºC‑8ºC). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser removido do frigorífico durante um máximo de 3 meses, a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC, sem ser novamente colocado no frigorífico. O produto deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado após 3 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação durante a utilização, ver secção 6.3.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

0,25 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

Embalagem com uma caneta pré‑cheia e 4 agulhas para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

0,5 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

Embalagem com uma caneta pré‑cheia e 8 agulhas para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

Embalagem com uma caneta pré‑cheia e 12 agulhas para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

Embalagem com uma caneta pré‑cheia e 20 agulhas para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Ver as “Instruções de utilização”.

A solução não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada no máximo até 28 dias após a primeira utilização.

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

As agulhas usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*<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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

# A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle del’Ouriettaz

1170 Aubonne

Suíça

ou

Merck S.L.

C/Batanes 1

28760 Tres Cantos (Madrid)

Espanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Itália

# B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

# C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

* **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

# D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

* **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

* A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
* Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1, 5, 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 1, 5, 10 SERINGAS PRÉ‑CHEIAS DE GONAL**‑**f 75 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 75 UI pó e solvente para solução injetável

folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 5,5 microgramas de folitropina alfa equivalente a 75 UI. Cada ml da solução reconstituída contém 75 UI.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarose, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, metionina, polissorbato 20, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio.

Solvente para solução injetável: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.

1 seringa pré‑cheia de 1 ml de solvente.

5 frascos para injetáveis de pó para solução injetável.

5 seringas pré‑cheias de 1 ml de solvente.

10 frascos para injetáveis de pó para solução injetável.

10 seringas pré‑cheias de 1 ml de solvente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25ºC. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar a solução não utilizada.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/025 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

1 seringa pré‑cheia de solvente

EU/1/95/001/026 5 frascos para injetáveis de pó para solução injetável

5 seringas pré‑cheias de solvente

EU/1/95/001/027 10 frascos para injetáveis de pó para solução injetável

10 seringas pré‑cheias de solvente

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

Lote do solvente

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 75 ui

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE GONAL‑f 75 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 75 UI pó para solução injetável

folitropina alfa

SC

**2, MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

75 UI

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ‑CHEIA DE SOLVENTE DE GONAL‑f 75 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para pó para solução injetável para GONAL‑f

água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml/seringa pré‑cheia

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 SERINGA PRÉ‑CHEIA DE GONAL**‑**f 1050 UI/1,75 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó e solvente para solução injetável

folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis multidose contém 87 microgramas de folitropina alfa equivalente a 1 200 UI. Cada ml da solução reconstituída contém 600 UI.

**3**. **LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarose, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio.

Solvente para solução injetável: água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.

1 seringa pré‑cheia de 2 ml de solvente.

15 seringas descartáveis graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para injeções múltiplas.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

A seringa pré‑cheia de solvente fornecida só deve ser utilizada para a reconstituição.

A solução reconstituída no frasco para injetáveis deve ser utilizada por um só doente.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Antes da reconstituição não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição, não conservar acima de 25ºC. Não congelar. Conservar no recipiente de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar a solução não utilizada após 28 dias.

**11**. **NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/021 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

1 seringa pré‑cheia de solvente

15 seringas descartáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

Lote do solvente

**14**. **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15 INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16 INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 1050 ui

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE GONAL‑f 1050 UI/1,75 ML

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó para solução injetável

folitropina alfa

SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. DATA DA RECONSTITUIÇÃO**

Data:

**5. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**6. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 200 UI/frasco para injetáveis

**7. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ‑CHEIA DE SOLVENTE DE GONAL‑f 1050 UI/1,75 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para utilização com o GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml

água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml/seringa pré‑cheia

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 SERINGA PRÉ‑CHEIA DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó e solvente para solução injetável

folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis multidose contém 44 microgramas de folitropina alfa equivalente a 600 UI. Cada ml da solução reconstituída contém 600 UI.

**3**. **LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarose, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio.

Solvente para solução injetável: água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.

1 seringa pré‑cheia de 1 ml de solvente.

6 seringas descartáveis graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para injeções múltiplas.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

A seringa pré‑cheia de solvente fornecida só deve ser utilizada para a reconstituição.

A solução reconstituída no frasco para injetáveis deve ser utilizada por um só doente.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Antes da reconstituição não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição, não conservar acima de 25ºC. Não congelar. Conservar no recipiente de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar a solução não utilizada após 28 dias.

**11**. **NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/031 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

1 seringa pré‑cheia de solvente

6 seringas descartáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

Lote do solvente

**14**. **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 450 ui

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ml

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó para solução injetável

folitropina alfa

SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. DATA DA RECONSTITUIÇÃO**

Data:

**5. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**6. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

600 UI/frasco para injetáveis

**7. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DE SERINGA PRÉ‑CHEIA DE SOLVENTE DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para utilização com GONAL‑f 450 UI/0,75 ml

água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml/seringa pré‑cheia

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ‑CHEIA DE GONAL‑f 150 UI/0,25 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia multidose permite a administração de 150 UI de folitropina alfa, equivalente a 11 microgramas por 0,25 ml.

Folitropina alfa, 600 UI/ml (equivalente a 44 microgramas/ml).

**3**. **LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré‑cheia.

1 caneta pré‑cheia multidose

4 agulhas de injeção

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC até 3 meses, sem ser colocado no frigorífico, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado por um período máximo de 28 dias a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11**. **NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/000 solução injetável em caneta pré‑cheia

4 agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

**14**. **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 150 ui/0,25 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA CANETA**

**ETIQUETA DA CANETA DE GONAL‑f 150 UI/0,25 ML**

*Será incluída uma etiqueta para permitir que o doente escreva o dia da primeira utilização.*



INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO da caneta DE GONAL‑f 150 UI/0,25 ML

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

150 UI/0,25 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ‑CHEIA DE GONAL‑f 300 UI/0,5 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa.

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia multidose permite a administração de 300 UI de folitropina alfa, equivalente a 22 microgramas por 0,5 ml.

Folitropina alfa, 600 UI/ml (equivalente a 44 microgramas/ml).

**3**. **LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré‑cheia.

1 caneta pré‑cheia multidose

8 agulhas de injeção.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC até 3 meses, sem ser colocado no frigorífico, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado por um período máximo de 28 dias a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11**. **NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/033 solução injetável em caneta pré‑cheia

8 agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

**14**. **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 300 ui/0,5 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA CANETA**

**ETIQUETA DA CANETA DE GONAL‑f 300 UI/0,5 ML**

*Será incluída uma etiqueta para permitir que o doente escreva o dia da primeira utilização.*



INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO da caneta DE GONAL‑f 300 UI/0,5 ML

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

300 UI/0,5 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ‑CHEIA DE GONAL**‑**f 450 UI/0,75 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia multidose permite a administração de 450 UI de folitropina alfa, equivalente a 33 microgramas por 0,75 ml.

Folitropina alfa, 600 UI/ml (equivalente a 44 microgramas/ml).

**3**. **LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré‑cheia.

1 caneta pré‑cheia multidose

12 agulhas de injeção

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC até 3 meses, sem ser colocado no frigorífico, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado por um período máximo de 28 dias a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11**. **NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/034 solução injetável em caneta pré‑cheia

12 agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14**. **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 450 ui/0,75 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA CANETA**

**ETIQUETA DA CANETA DE GONAL**‑**f 450 UI/0,75 ML**

*Será incluída uma etiqueta para permitir que o doente escreva o dia da primeira utilização.*



INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA CANETA DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ML

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

450 UI/0,75 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ‑CHEIA DE GONAL**‑**f 900 UI/1,5 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia multidose permite a administração de 900 UI de folitropina alfa, equivalente a 66 microgramas por 1,5 ml.

Folitropina alfa, 600 UI/ml (equivalente a 44 microgramas/ml).

**3**. **LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré‑cheia.

1 caneta pré‑cheia multidose

20 agulhas de injeção

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC até 3 meses, sem ser colocado no frigorífico, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado por um período máximo de 28 dias a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11**. **NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/001/035 solução injetável em caneta pré‑cheia

20 agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14**. **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal‑f 900 ui/1,5 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA CANETA**

**ETIQUETA DA CANETA DE GONAL‑f 900 UI/1,5 ML**

*Será incluída uma etiqueta para permitir que o doente escreva o dia da primeira utilização.*



INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA CANETA DE GONAL‑f 900 UI/1,5 ML

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia

folitropina alfa

Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

900 UI/1,5 ml

**6. OUTROS**

# B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

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

**GONAL‑f 75 UI pó e solvente**

**para solução injetável**

folitropina alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó e solvente**

**para solução injetável**

folitropina alfa

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f** **450 UI/0,75 ml pó e solvente**

**para solução injetável**

folitropina alfa

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

* Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
* Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
* Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá‑lo a outros. O medicamento pode ser‑lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
* Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contémeste folheto

1. O que é GONAL‑f e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL‑f

3. Como utilizar GONAL‑f

4. Efeitos indesejáveis possíveis

5. Como conservar GONAL‑f

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL‑f

**1. O que é GONAL‑f e para que é utilizado**

**O que é GONAL‑f**

GONAL‑f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “Hormona folículo‑estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

**Para que é utilizado GONAL‑f**

**Em mulheres adultas**, GONAL‑f é utilizado:

* para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
* juntamente com outro medicamento denominado “lutropina alfa” (“Hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não têm ovulações porque o seu organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
* para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos baseados em técnicas de reprodução medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafalopiana de gâmetas” ou “transferência intrafalopiana de zigotos”.

**Em homens adultos,** GONAL‑f é utilizado:

* + juntamente com outro medicamento denominado “Gonadotrofina Coriónica humana" (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

**2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL‑f**

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

**Não utilize GONAL‑f**

* se tem alergia à Hormona folículo‑estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
* se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
* se é **uma mulher**:
* com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
* com hemorragia vaginal não explicada.
* com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
* com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
* se é **um homem**:
* com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL‑f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

**Advertências e precauções**

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

* a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
* tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vómitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL‑f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém Gonadotrofina Coriónica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer‑lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contracetivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL‑f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL‑f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão, ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorem com o tratamento com GONAL‑f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL‑f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL‑f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir‑lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças

GONAL‑f não é indicado para utilização em crianças.

**Outros medicamentos e GONAL‑f**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

* Se utilizar GONAL‑f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
* Se utilizar GONAL‑f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL‑f para produzir folículos.

**Gravidez e amamentação**

Não utilize GONAL‑f se está grávida ou a amamentar.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

**GONAL‑f contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

**GONAL‑f contém sódio e álcool benzílico**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Quando preparado com o solvente fornecido, este medicamento contém 1,23 mg de álcool benzílico por cada 75 UI, o que é equivalente a 9,45 mg/ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

**3. Como utilizar GONAL‑f**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Utilização deste medicamento**

* GONAL‑f destina‑se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea).

*Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* A solução preparada pode ser utilizada para várias injeções.

* A primeira injeção de GONAL‑f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
* O seu médico ou enfermeiro indicar‑lhe‑ão como deve injetar GONAL‑f, antes que possa injetar-se a si próprio.
* Se administrar GONAL‑f a si própria, leia e siga atentamente as instruções que se encontram no fim deste folheto sobre “Como preparar e utilizar o pó e a solução de GONAL‑f”.

**Que dose deve utilizar**

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

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

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

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI), de acordo com a graduação das seringas de administração fornecidas na embalagem.

Se utilizar outra seringa, que indique mililitros (ml) em vez de UI, pode consultar a quantidade correta para a injeção em ml na tabela abaixo:

|  |  |
| --- | --- |
| Dose a injetar (UI) | Volume a injetar (ml) |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

**Mulheres**

**Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares**

* GONAL‑f é habitualmente administrado todos os dias.
* Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL‑f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
* A dose inicial habitual de GONAL‑f é de 75 a 150 UI por dia.
* A sua dose de GONAL‑f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
* A dose diária máxima de GONAL‑f normalmente não é superior a 225 UI.
* Quando obtiver a resposta desejada ser‑lhe‑á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r‑hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL‑f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada decorridas 4 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL‑f deve ser interrompido. No ciclo de tratamento seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, OHSS). No ciclo seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais baixa do que a anterior.

**Se não estiver a ovular, não tiver períodos menstruais e tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH**

* A dose inicial habitual de GONAL‑f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
* Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
* A sua dose de GONAL‑f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
* Quando obtiver a resposta desejada ser‑lhe‑á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r‑hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL‑f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina através da colocação de esperma na cavidade uterina.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL‑f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL‑f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, OHSS). No ciclo seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais baixa do que a anterior.

**Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de reprodução assistida**

* A dose inicial habitual de GONAL‑f é de 150 a 225 UI por dia, desde o 2.º ou 3.º dia do seu ciclo de tratamento.
* A dose de GONAL‑f pode ser aumentada, dependendo da sua resposta. A dose diária máxima é de 450 UI.
* O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. Normalmente demora cerca de 10 dias, mas pode demorar um período entre 5 e 20 dias. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
* Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser‑lhe‑á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r‑hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL‑f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Noutros casos, o seu médico pode parar primeiro as suas ovulações utilizando um agonista ou antagonista da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH). Em seguida, GONAL‑f é iniciado aproximadamente duas semanas após o início do tratamento com o agonista. GONAL‑f e o agonista da GnRH são ambos administrados até que os seus folículos se tenham desenvolvido de acordo com o desejado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com o agonista da GnRH administram‑se 150 a 225 UI de GONAL‑f durante 7 dias. A dose é depois ajustada de acordo com a resposta dos seus ovários.

**Homens**

* A dose habitual de GONAL‑f é de 150 UI juntamente com hCG.
* Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
* Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

**Se utilizar mais GONAL‑f do que deveria**

Desconhece‑se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL‑f. No entanto, é de prever a ocorrência da Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, OHSS).

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL‑f

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL‑f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos indesejáveis graves em mulheres**

* Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vómitos podem ser os sintomas da Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de Hiperestimulação Ovárica”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
* A OHSS pode tornar‑se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
* Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).
* Podem observar‑se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

**Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres**

* As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).

**Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL‑f.**

**Outros efeitos indesejáveis em mulheres**

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

* Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
* Dores de cabeça
* Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

* Dor abdominal
* Enjoos, vómitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

* Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
* A sua asma pode piorar.

**Outros efeitos indesejáveis em homens**

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

* Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

* Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
* Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

* Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
* A sua asma pode piorar.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis , incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ao comunicar efeitos indesejáveis , estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar GONAL‑f**

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

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize GONAL‑f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após a preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

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

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da reconstituição não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize GONAL‑f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Uma vez preparada, a solução pode ser conservada durante um máximo de 28 dias.

* Escreva no frasco para injetáveis de GONAL‑f o dia em que preparou a solução.
* Não conservar acima de 25°C. Não congelar.
* Conservar no recipiente de origem para proteger da luz.
* Não utilize qualquer solução de GONAL‑f que tenha sido deixada no frasco para injetáveis durante mais de 28 dias.

No fim do tratamento, a solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

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

GONAL‑f não deve ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma seringa, exceto com a lutropina alfa. Os estudos efetuados demonstraram que estes dois medicamentos podem ser misturados e injetados em conjunto, sem que qualquer dos medicamentos seja afetado negativamente.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml pó não deve ser misturado com outras apresentações de GONAL‑f no mesmo frasco para injetáveis ou seringa.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml pó não deve ser misturado com outras apresentações de GONAL‑f no mesmo frasco para injetáveis ou seringa.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de GONAL‑f**

* A substância ativa é folitropina alfa.

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

* Cada frasco para injetáveis contém 5,5 microgramas de folitropina alfa.
* Após a preparação da solução injetável final, existem 75 UI (5,5 microgramas) de folitropina alfa em cada mililitro de solução.
* Os outros componentes são sacarose, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, metionina, polissorbato 20, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio.
* O solvente é água para preparações injetáveis.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Cada frasco para injetáveis contém 1200 UI de folitropina alfa.
* Após a reconstituição, existem 1050 UI (77 microgramas) de folitropina alfa em cada 1,75 ml de solução, o que significa que existem 600 UI (44 microgramas) em cada mililitro de solução.
* Os outros componentes são sacarose, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio.
* O solvente contém água para preparações injetáveis e álcool benzílico.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Cada frasco para injetáveis contém 600 UI de folitropina alfa.
* Após a reconstituição, existem 450 UI (33 microgramas) de folitropina alfa em cada 0,75 ml de solução, o que significa que existem 600 UI (44 microgramas) em cada mililitro de solução.
* Os outros componentes são sacarose, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio.
* O solvente contém água para preparações injetáveis e álcool benzílico.

**Qual o aspeto de GONAL‑f e conteúdo da embalagem**

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

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de pó e solvente que são utilizados para preparar uma solução injetável.
* O pó é um pélete branco acondicionado num frasco para injetáveis de vidro.
* O solvente é um líquido límpido incolor acondicionado numa seringa pré-cheia, contendo cada uma 1 ml.
* GONAL‑f é fornecido em embalagens de 1, 5 ou 10 frasco(s) para injetáveis de pó e igual número de seringas pré‑cheias de solvente. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de pó e solvente que são utilizados para preparar uma solução injetável.
* O pó um pélete branco acondicionado num frasco para injetáveis de vidro.
* O solvente é um líquido límpido incolor acondicionado numa seringa pré-cheia, contendo cada uma 2 ml.
* GONAL‑f é fornecido em embalagens de 1 frasco para injetáveis de pó, 1 seringa pré‑cheia de solvente e 15 seringas descartáveis graduadas em Unidades Internacionais (UI de FSH) para a administração da injeção.

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de pó e solvente que são utilizados para preparar uma solução injetável.
* O pó um pélete branco acondicionado num frasco para injetáveis de vidro.
* O solvente é um líquido límpido incolor acondicionado numa seringa pré-cheia, contendo cada uma 1 ml.
* GONAL‑f é fornecido em embalagens de 1 frasco para injetáveis de pó, 1 seringa pré‑cheia de solvente e 6 seringas descartáveis graduadas em Unidades Internacionais (UI de FSH) para a administração da injeção.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

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

**COMO PREPARAR E UTILIZAR O PÓ E O SOLVENTE DE GONAL‑f**

* Esta secção diz‑lhe como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL‑f.
* Antes de começar a preparação, leia primeiro estas instruções completamente.
* Autoadministre a injeção à mesma hora todos os dias.

**1. Lave as mãos e arranje uma área limpa**

* É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.
* Um bom local é uma mesa ou bancada da cozinha que estejam limpas.

**2. Reúna tudo o que vai necessitar e coloque sobre a superfície limpa**

* 1 seringa pré‑cheia com solvente (o líquido límpido)
* 1 frasco para injetáveis contendo GONAL‑f (o pó branco)
* 1 agulha para a preparação
* 1 agulha fina para a injeção sob a pele

Não incluído na embalagem:

* 2 compressas com álcool
* 1 recipiente para objetos cortantes

**3. Preparação da solução**

* Retire as cápsulas de fecho protetoras do frasco para injetáveis de pó e da seringa pré‑cheia.
* Introduza a agulha para a preparação na seringa pré-cheia. Coloque-a no frasco para injetáveis de pó e injete lentamente todo o solvente. Rode suavemente sem retirar a seringa. Não agite.
* Certifique‑se de que a solução resultante está límpida e não contém partículas.
* Vire o frasco para injetáveis ao contrário e recolha cuidadosamente a solução para dentro da seringa, puxando o êmbolo.
* Remova a seringa do frasco para injetáveis e pouse a seringa cuidadosamente. Não toque na agulha, nem deixe que esta toque em qualquer superfície.

(Se lhe foi receitado mais de um frasco para injetáveis de GONAL‑f, reinjete lentamente a solução noutro frasco para injetáveis de pó, até ter o número de frascos receitados dissolvidos na solução. Se lhe foi prescrita lutropina alfa além do GONAL‑f, pode também misturar estes dois medicamentos, como alternativa a injetar cada medicamento separadamente. Depois de dissolver o pó de lutropina alfa, aspire a solução reconstituída para dentro da seringa e volte a injetá-la no frasco para injetáveis contendo o pó de GONAL‑f. Depois de o pó estar dissolvido, aspire a solução para dentro da seringa. Verifique se existem partículas e não utilize se a solução não estiver límpida. Podem ser dissolvidos até três recipientes de pó em 1 ml de solvente.

**4. Preparação da seringa para a injeção**

* Troque a agulha pela agulha fina.
* Remova as bolhas de ar: Se vir bolhas de ar na seringa, segure na seringa com a agulha virada para cima e bata suavemente na seringa até todas as bolhas de ar se juntarem no topo. Prima o êmbolo para expulsar todas as bolhas de ar.



**5.** **Injeção da dose**

* Injete imediatamente a solução: o seu médico ou enfermeiro já lhe indicaram qual a zona onde dar a injeção (por exemplo, barriga, parte da frente da coxa). Para reduzir ao mínimo a irritação da pele selecione uma zona diferente todos os dias.
* Limpe a zona da pele escolhida com a compressa embebida em álcool com um movimento circular.
* Aperte firmemente a pele entre o polegar e o indicador e espete a agulha com um ângulo de 45º a 90º com um movimento com se fosse lançar um dardo.
* Injete por baixo da pele premindo lentamente o êmbolo, conforme lhe ensinaram. Não injete diretamente numa veia. Demore o tempo que necessitar para injetar toda a solução.
* Retire imediatamente a agulha e limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool, usando um movimento circular.



**6. Após a injeção**

Deite fora todo o material utilizado: assim que tenha terminado a injeção, elimine imediatamente todas as agulhas e recipientes de vidro vazios de forma segura, de preferência no recipiente para objetos cortantes. A solução não utilizada deve ser eliminada.

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

**COMO PREPARAR E UTILIZAR O PÓ E O SOLVENTE DE GONAL‑f**

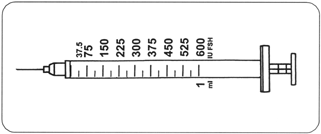
* Esta secção diz-lhe como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL‑f.
* Antes de começar a preparação, leia primeiro estas instruções completamente.
* Autoadministre a injeção à mesma hora todos os dias.

**1. Lave as mãos e arranje uma área limpa**

* É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.
* Um bom local é uma mesa ou bancada da cozinha que estejam limpas.

**2. Reúna tudo o que vai necessitar e disponha‑os sobre a superfície:**

* 2 compressas com álcool
* A seringa pré‑cheia com solvente (o líquido límpido)
* O frasco para injetáveis contendo GONAL‑f (o pó branco)
* Uma seringa vazia para injeção (ver a figura seguinte)



**3. Preparação da solução**

* Retire as cápsulas de fecho protetoras do frasco para injetáveis do pó e da seringa pré‑cheia de solvente.
* Pegue na seringa pré‑cheia, introduza a agulha no frasco para injetáveis do pó e injete lentamente todo o solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
* Retire a seringa do frasco para injetáveis e deite‑a fora (ponha a cápsula de fecho protetora para evitar ferimentos).
* Este frasco para injetáveis contém várias doses de GONAL‑f. Terá de o conservar durante vários dias e retirar apenas a dose prescrita em cada dia.



**4. Preparação da seringa para a injeção**

* Rode suavemente o frasco para injetáveis de GONAL‑f preparado no passo 3, não agite. Verifique que a solução está límpida e não contém partículas.
* Pegue na seringa para a administração da injeção e encha‑a de ar puxando o êmbolo até à dose correta em Unidades Internacionais (UI de FSH).
* Introduza a agulha no frasco para injetáveis, vire o frasco para injetáveis de cima para baixo e injete o ar no frasco.
* Extraia a dose prescrita de GONAL‑f para a seringa para administração da injeção premindo o êmbolo até este atingir a dose correta em UI de FSH.



**5. Remoção de bolhas de ar**

* Se vir bolhas de ar na seringa, segure na seringa com a agulha virada para cima e bata suavemente na seringa até todas as bolhas de ar se juntarem no topo. Prima o êmbolo para expulsar todas as bolhas de ar.



**6.** **Injeção da dose**

* Injete imediatamente a solução: o seu médico ou enfermeiro já lhe indicaram qual a zona onde dar a injeção (por exemplo, barriga, parte da frente da coxa). Para reduzir ao mínimo a irritação da pele selecione uma zona diferente todos os dias.
* Limpe a zona da pele escolhida com a compressa embebida em álcool com um movimento circular.
* Aperte firmemente a pele entre o polegar e o indicador e espete a agulha com um ângulo de 45º a 90º com um movimento com se fosse lançar um dardo.
* Injete por baixo da pele premindo lentamente o êmbolo, conforme lhe ensinaram. Não injete diretamente numa veia. Demore o tempo que necessitar para injetar toda a solução.
* Retire imediatamente a agulha e limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool, usando um movimento circular.



**7. Após a injeção**

* Assim que tenha terminado a injeção, elimine imediatamente todas as seringas utilizadas de forma segura, de preferência no recipiente para objetos cortantes.
* Conserve o frasco para injetáveis de vidro com a solução preparada num local seguro. Pode necessitar novamente dela. A solução preparada destina‑se a ser utilizada apenas por si e não deve ser administrada a outros doentes.
* Para as injeções seguintes com a solução preparada de GONAL‑f, repita os passos 4 a 7.

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

**GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solução injetável em caneta pré‑cheia**

folitropina alfa

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia**

folitropina alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solução injetável em caneta pré‑cheia**

folitropina alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solução injetável em caneta pré‑cheia**

folitropina alfa

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

* Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
* Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
* Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá‑lo a outros. O medicamento pode ser‑lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
* Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto**

1. O que é GONAL‑f e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL‑f

3. Como utilizar GONAL‑f

4. Efeitos indesejáveis possíveis

5. Como conservar GONAL‑f

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Instruções de utilização

**1. O que é GONAL‑f e para que é utilizado**

**O que é GONAL‑f**

GONAL‑f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “Hormona folículo‑estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

**Para que é utilizado GONAL‑f**

**Em mulheres adultas**, GONAL‑f é utilizado:

* + para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
  + juntamente com outro medicamento chamado “lutropina alfa” (“Hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não têm ovulações porque o seu organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
  + para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de reprodução medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafalopiana de gâmetas” ou “transferência intrafalopiana de zigotos”.

**Em homens adultos,** GONAL‑f é utilizado:

* + juntamente com outro medicamento denominado “Gonadotrofina Coriónica humana" (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

**2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL‑f**

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

**Não utilize GONAL‑f**

* se tem alergia à Hormona folículo‑estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
* se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
* se é **uma mulher**:
* com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
* com hemorragia vaginal não explicada.
* com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
* com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
* se é **um homem**:
* com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL‑f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

**Advertências e precauções**

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

* a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
* tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vómitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL‑f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém Gonadotrofina Coriónica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer‑lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contracetivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL‑f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL‑f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de reprodução assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorem com o tratamento com GONAL‑f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL‑f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL‑f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir‑lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças

GONAL‑f não é indicado para utilização em crianças.

**Outros medicamentos e GONAL‑f**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

* Se utilizar GONAL‑f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
* Se utilizar GONAL‑f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL‑f para produzir folículos.

**Gravidez e amamentação**

Não utilize GONAL‑f se está grávida ou a amamentar.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

**GONAL‑f contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

**3. Como utilizar GONAL‑f**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Utilização deste medicamento**

* GONAL‑f destina‑se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A caneta pré‑cheia pode ser utilizada para várias injeções.
* A primeira injeção de GONAL‑f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
* O seu médico ou enfermeiro indicar‑lhe‑ão como deve utilizar a caneta pré‑cheia de GONAL‑f para injetar o medicamento.
* Se administrar GONAL‑f a si própria, leia e siga atentamente as “Instruções de utilização”.

**Que dose deve utilizar**

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

**Mulheres**

**Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares**

* GONAL‑f é habitualmente administrado todos os dias.
* Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL‑f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
* A dose inicial habitual de GONAL‑f é de 75 a 150 UI por dia.
* A sua dose de GONAL‑f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
* A dose diária máxima de GONAL‑f normalmente não é superior a 225 UI.
* Quando obtiver a resposta desejada ser‑lhe‑á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r‑hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL‑f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada decorridas 4 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL‑f deve ser interrompido. No ciclo de tratamento seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, OHSS). No ciclo seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais baixa do que a anterior.

**Se não estiver a ovular, não tiver períodos menstruais e tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH**

* A dose inicial habitual de GONAL‑f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
* Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
* A sua dose de GONAL‑f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
* Quando obtiver a resposta desejada ser‑lhe‑á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r‑hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL‑f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina através da colocação de esperma na cavidade uterina.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL‑f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL‑f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, OHSS). No ciclo seguinte, o seu médico dar‑lhe‑á uma dose inicial de GONAL‑f mais baixa do que a anterior.

**Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de reprodução assistida**

* A dose inicial habitual de GONAL‑f é de 150 a 225 UI por dia, desde o 2.º ou 3.º dia do seu ciclo de tratamento.
* A dose de GONAL‑f pode ser aumentada, dependendo da sua resposta. A dose diária máxima é de 450 UI.
* O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. Normalmente demora cerca de 10 dias, mas pode demorar um período entre 5 e 20 dias. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
* Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser‑lhe‑á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r‑hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL‑f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Noutros casos, o seu médico pode parar primeiro as suas ovulações utilizando um agonista ou antagonista da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH). Em seguida, GONAL‑f é iniciado aproximadamente duas semanas após o início do tratamento com o agonista. GONAL‑f e o agonista da GnRH são ambos administrados até que os seus folículos se tenham desenvolvido de acordo com o desejado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com o agonista da GnRH administram‑se 150 a 225 UI de GONAL‑f durante 7 dias. A dose é depois ajustada de acordo com a resposta dos seus ovários.

**Homens**

* A dose habitual de GONAL‑f é de 150 UI juntamente com hCG.
* Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
* Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

**Se utilizar mais GONAL‑f do que deveria**

Desconhece‑se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL‑f. No entanto, é de prever a ocorrência da Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, OHSS).

**Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL‑f**

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL‑f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos indesejáveis graves em mulheres**

* Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vómitos podem ser os sintomas da Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de Hiperestimulação Ovárica”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
* A OHSS pode tornar‑se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
* Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).
* Podem observar‑se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

**Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres**

* As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).

**Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL‑f.**

**Outros efeitos indesejáveis em mulheres**

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

* Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
* Dores de cabeça
* Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

* Dor abdominal
* Enjoos, vómitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

* Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
* A sua asma pode piorar.

**Outros efeitos indesejáveis em homens**

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

* Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

* Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
* Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

* Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
* A sua asma pode piorar.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis , incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ao comunicar efeitos indesejáveis , estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar GONAL‑f**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do cartucho ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2ºC‑8ºC). Não congelar.

Dentro do prazo de validade, o produto pode ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC durante um máximo de 3 meses, sem voltar a ser colocado no frigorífico, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize GONAL‑f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Escreva na caneta pré‑cheia de GONAL‑f a data da primeira utilização. Para esse efeito, é fornecida uma etiqueta juntamente com as “Instruções de utilização”.

* Uma vez aberta, a caneta pode ser conservada por um período máximo de 28 dias fora do frigorífico (a 25°C ou menos).
* Não utilize medicamento não utilizado que reste na sua canela pré‑cheia após 28 dias.

No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de GONAL‑f**

* A substância ativa é folitropina alfa.

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

* Existem 600 UI (44 microgramas) de folitropina alfa em cada mililitro de solução. Cada caneta pré‑cheia com um cartucho multidose permite a administração de 150 UI (11 microgramas) em 0,25 ml.
* Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, metacresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Existem 600 UI (44 microgramas) de folitropina alfa em cada mililitro de solução. Cada caneta pré‑cheia com um cartucho multidose permite a administração de 300 UI (22 microgramas) em 0,5 ml.
* Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, metacresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* Existem 600 UI (44 microgramas) de folitropina alfa em cada mililitro de solução. Cada caneta pré‑cheia com um cartucho multidose permite a administração de 450 UI (33 microgramas) em 0,75 ml.
* Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, metacresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* Existem 600 UI (44 microgramas) de folitropina alfa em cada mililitro de solução. Cada caneta pré‑cheia com um cartucho multidose permite a administração de 900 UI (66 microgramas) em 1,5 ml.
* Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di‑hidrogenofosfato de sódio mono‑hidratado, fosfato dissódico di‑hidratado, metacresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de GONAL‑f e conteúdo da embalagem**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de um líquido límpido, incolor, para injeção em caneta pré‑cheia.
* É fornecido em embalagens com 1 caneta pré‑cheia e 4 agulhas descartáveis.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré‑cheia.
* É fornecido em embalagens com 1 caneta pré‑cheia e 8 agulhas descartáveis.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré‑cheia.
* É fornecido em embalagens com 1 caneta pré‑cheia e 12 agulhas descartáveis.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* GONAL‑f é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré‑cheia.
* É fornecido em embalagens com 1 caneta pré‑cheia e 20 agulhas descartáveis.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

**Instruções de utilização**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL‑f 150 UI/0,25 ml**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL‑f 300 UI/0,5 ml**

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL‑f 450 UI/0,75 ml**

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL‑f 900 UI/1,5 ml**

Solução injetável em caneta pré-cheia

Folitropina alfa

Índice

1. Como utilizar a caneta pré-cheia de GONAL‑f

2. Como utilizar o seu diário de tratamentos com a caneta pré-cheia de GONAL-f

3. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f

4. Preparação da sua caneta pré-cheia de GONAL-f para a injeção

5. Regulação da dose prescrita pelo seu médico

6. Injeção da dose

7. Após a injeção

**8. Diário de tratamentos com a caneta pré-cheia de GONAL-f (ver tabela no final)**

**Advertência:** Leia estas instruções de utilização antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f. Siga o processo exatamente, porque pode ser diferente da sua experiência anterior.

1. Como utilizar a caneta pré-cheia de GONAL‑f

* Não partilhe a utilização da caneta com outras pessoas. A caneta é apenas para injeção subcutânea.
* Os números na **Janela de Informação da Dose** indicam as medições em Unidades Internacionais ou UI. O seu médico já lhe terá dito quantas UI deve injetar todos os dias.
* Os números visualizados na **Janela de Informação da Dose** ajudam-no a:

|  |  |
| --- | --- |
| a. Marcar a dose que foi prescrita para si. |  |
| b. Verificar uma injeção completa. |  |
| c. Ler a dose que resta para ser injetada com uma segunda caneta. |  |

* Administre a si próprio a injeção à mesma hora todos os dias. Exemplo: 
* O seu médico/farmacêutico dir-lhe-ão quantas canetas necessita para efetuar o seu tratamento.

**2. Como utilizar o seu diário de tratamentos com a caneta pré-cheia de GONAL-f**

Na última página é incluído um diário de tratamentos.

Utilize o diário de tratamentos para registar a quantidade de UI que utiliza cada vez que administra a injeção.

* Registe o número do dia de tratamento (1), a data (2) e a hora (3) da sua injeção.
* Na primeira linha da tabela, o volume da sua caneta já está registado para sua informação (4).
* Registe a dose prescrita na secção “Dose prescrita” (5).
* Verifique se marcou a dose correta antes de a injetar (6).
* Depois da injeção, leia o número apresentado na **Janela de Informação da Dose**.
* Confirme que recebe uma injeção completa (7) ou registe o número apresentado na **Janela de Informação da Dose** se for diferente de “0” (8).
* Quando necessário, injete-se utilizando a segunda caneta, marcando a dose restante escrita na secção “Quantidade visualizada após a injeção” (8).
* Registe esta dose restante na secção “**Quantidade preparada para injetar**” na coluna seguinte (6).

CUIDADO:

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*A utilização do seu diário de tratamentos para registar a(s) sua(s) injeção(ões) diária(s) permite-lhe verificar que recebeu diariamente toda a dose prescrita.*

Um exemplo de um diário de tratamentos:

*<GONAL-f 150 UI– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  150 **UI/**0,25 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de Informação da Dose** | | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 150 UI | *100* | *100* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 UI | *100* | *100* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade *50* utilizando uma caneta nova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 UI | *N/A* | ***50*** | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

*<GONAL-f 300 UI– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  300 **UI/**0,5 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de Informação da Dose** | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 300 UI | *125* | *125* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 300 UI | *125* | *125* | se "0",  injecção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 UI | *125* | *125* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade *75* utilizando uma caneta nova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 UI | *N/A* | ***75*** | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

*<GONAL-f 450 UI– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  450 UI/0,75 ml | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de Informação da Dose** | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 450 UI | *175* | *175* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 450 UI | *175* | *175* | se "0",  injecção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 UI | *175* | *175* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade *75* utilizando uma caneta nova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 UI | *N/A* | ***75*** | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

*<GONAL-f 900 UI– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  900 **UI/**1,5 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de Informação da Dose** | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 900 UI | *350* | *350* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 900 UI | *350* | *350* | se "0",  injecção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 UI | *350* | *350* | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade *150* utilizando uma caneta nova |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 UI | *N/A* | ***150*** | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

**Nota:** A regulação máxima de uma dose única de 150 UI na caneta é 150 UI; a regulação máxima de uma dose única de 300 UI na caneta é 300 UI; a regulação máxima de uma dose única de 450 UI na caneta é 450 UI; a regulação máxima de dose única de 900 UI na caneta é 450 UI.

**3. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f**



* Lave as mãos com água e sabão.
* Procure uma área limpa e uma **superfície plana**.
* Verifique o **prazo de validade** indicado no rótulo da caneta.
* Junte tudo o que necessita e disponha-o na superfície:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Botão de regulação da dose | 5. Conector roscado da agulha | 9. Proteção interna da agulha. |
| 2. **Janela de Informação da Dose** | 6. Cápsula de fecho da caneta | 10. Cápsula de fecho externa da agulha |
| 3. Êmbolo | 7. Selo destacável | 11. Compressas embebidas em álcool |
| 4. Suporte do reservatório | 8. Agulha removível | 12. Recipiente para eliminação de objetos cortantes |

**4. Preparação da sua caneta pré-cheia de GONAL-f para a injeção**

**4.1. Retire a cápsula de fecho da caneta.**

**4.2. Verifique que a janela de informação da dose está regulada na marcação “0”.**



**4.3. Prepare a sua agulha para a injeção**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Pegue numa agulha nova - utilize apenas as agulhas de “utilização única” fornecidas. * Segure com firmeza na cápsula de fecho externa da agulha. * Verifique que o selo destacável da cápsula de fecho externa da agulha não está danificado ou solto. | Exemplo de um bom selo | Exemplo de um mau selo |
| * Remova o selo destacável. |  |  |

CUIDADO:

*--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

*Se o selo destacável estiver danificado ou solto não utilize a agulha.* *Deite-a fora num recipiente para eliminação de objetos cortantes.* *Pegue numa agulha* *nova*.

**4.4. Coloque a agulha**

* Enrosque a ponta roscada da caneta pré-cheia de GONAL-f na cápsula de fecho externa da agulha até sentir uma ligeira resistência

**Advertência:** Não aperte demasiadamente a agulha, porque poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| * Remova a cápsula de fecho externa da agulha puxando-a cuidadosamente. **Ponha-a de lado para ser utilizada mais tarde.** * Segure na caneta pré-cheia de GONAL-f com a agulha virada para cima. * Remova cuidadosamente e elimine a proteção interna verde. |  | |

**4.5.**  **Examine atentamente a ponta da agulha quanto à presença de uma gota ou gotas pequenas de fluido.**

|  |  |
| --- | --- |
| * Se observar uma gota ou gotas pequenas de fluido passe para a **Secção 5**: **Preparação da dose prescrita pelo seu médico.**   **Advertência:** Examine para detetar gotas **APENAS** na **PRIMEIRA VEZ** em que utiliza uma caneta pré-cheia nova de GONAL-f para remover o ar do sistema. |  |

CUIDADO:

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Se não observar uma gota ou gotas pequenas na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na* ***primeira vez*** *em que utiliza uma caneta nova, deverá efetuar os passos descritos na página seguinte.*

**Se não observar uma gota ou gotas pequenas de fluido na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na primeira vez em que utiliza uma caneta nova:**



1. Rode lentamente o botão de regulação da dose no sentido horário até **que indique 25** na janela de informação da dose. Pode rodar o botão da dose para trás se passar a marcação 25.



2. Segure na caneta com a agulha virada para cima.

3. Bata suavemente no suporte do reservatório.

4. Prima **completamente** o botão de regulação da dose. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha.

5. Verifique que a janela de informação da dose apresenta a marcação "0".

6. Passe para **a Secção 5 Regulação da dose prescrita pelo seu médico**

**5.** **Regulação da dose prescrita pelo seu médico**

*<GONAL-f 150 UI– PEN>*

**5.1.** A caneta de GONAL‑f contém 150 UI de folitropina alfa.

* A **regulação máxima de uma dose única** de 150 UI na caneta **é de 150 UI.** A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

*<GONAL-f 300 UI– PEN>*

**5.1.** A caneta de GONAL‑f contém 300 UI de folitropina alfa.

* A **regulação máxima de uma dose única** de 300 UI na caneta **é de 300 UI.** A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

*<GONAL-f 450 UI– PEN >*

**5.1**. A caneta de GONAL‑f contém 450 UI de folitropina alfa.

* A **regulação máxima de uma dose única** de 450 UI na caneta **é de 450 UI.** A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

*<GONAL-f 900 UI– PEN >*

**5.1.** A caneta de GONAL‑f contém 900 UI de folitropina alfa.

* A **regulação máxima de uma dose única** de 900 UI na caneta **é de 450 UI.** A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

**5.2.** **Rode o botão de regulação da dose até a dose prevista ser visualizada na janela de informação da dose.**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Rode o botão de regulação da dose no **sentido horário** para marcar a dose | * Rode o botão de regulação da dose no **sentido anti-horário** para corrigir a dose |

**5.3.** Regule para a dose que foi prescrita pelo seu médico (no exemplo apresentado na figura, é de 50 UI).



**Advertência:** Verifique se a janela de informação da dose apresenta a **dose completa que lhe foi prescrita** antes de ir para o passo seguinte.

**6. Injeção da dose**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6.1.** Escolha um local para a injeção na zona que lhe foi indicada pelo seu médico ou enfermeiro para administrar a injeção.  Para minimizar a irritação da pele, selecione uma zona diferente todos os dias. | | Zona de injeção |
| **6.2.** Limpe a pele com uma compressa embebida em álcool.  **6.3.** Verifique mais uma vez se a janela de informação da dose apresenta a dose correta.  **6.4.** Injete a dose de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro. | |  | |
| * Introduza lenta e completamente a agulha na pele (1). |  | |
| * **Prima completamente o botão de regulação da dose** e mantenha-o premido para administrar a injeção completa. * Mantenha o botão da dose premido durante um mínimo de 5 segundos para assegurar que injetou a dose completa (2). Quanto maior for a dose, mais tempo demora a injetar.   O número da dose indicado na janela de informação da dose volta novamente para“0”. |  | |
| * Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele mantendo o botão de regulação da dose premido (3). * Liberte o botão de regulação da dose.   **Advertência:** Certifique-se sempre de que utiliza uma agulha nova para cada injeção. |  | |

**7. Após a injeção**

**7.1 Verifique que administrou toda a injeção**

* + Verifique sea janela de informação da dose apresenta o número “0”.



**Advertência:** Se a **janela de informação da dose** apresentar um número superior a “0”, indica que a caneta pré-cheia de GONAL-f está vazia e que não lhe foi administrada a dose completa prescrita.

**7.2. Completar uma injeção parcial (apenas quando necessário)**

* A **janela de informação da dose** indicará a quantidade que falta que tem de injetar **utilizando uma caneta nova.**



* Repita a Secção 3 **(“Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f)** e a Secção 4 **(“Preparação da sua caneta pré-cheia de GONAL-f para a injeção”)** com a segunda caneta.
* Regule a dose para a quantidade que falta que registou no diário de tratamentos ou para o número que ainda está indicado na janela de informação da dose da caneta anterior, e injete.

**7.3. Remoção da agulha depois de cada injeção**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| * Coloque a cápsula de fecho externa da agulha numa superfície plana. * Segure com firmeza na caneta pré-cheia de GONAL-f com uma mão e introduza a agulha na cápsula de fecho externa. * Continue a premir a agulha com a cápsula de fecho contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (click). | | |  | |
| * Segure firmemente na cápsula de fecho externa e desenrosque a agulha **rodando-a no sentido anti-horário.**   Elimine a agulha usada com segurança. |  | | |  | |
| * Nunca reutilize uma agulha usada. Nunca partilhe agulhas. * Torne a colocar a cápsula de fecho na caneta. | |  | | |
|  | |  | | |

**7.4 Conservação da caneta pré-cheia de GONAL-f**

CUIDADO:

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Nunca conserve a caneta com a agulha colocada.*

***Remova sempre a agulha da caneta pré-cheia de GONAL-f antes de voltar a colocar a cápsula de fecho na caneta.***

* Conserve a caneta na sua embalagem de origem num local seguro.
* Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu farmacêutico como a deve eliminar.

**Advertência:** Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.

8. Diário de tratamentos com a caneta pré-cheia de GONAL-f

*<GONAL-f 150 UI– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  150 **UI/**0,25 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de informação da dose** | | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | | |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova - |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 150 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

*<GONAL-f 300 UI– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  300 **UI/**0,5 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de informação da dose** | | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | | |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova - |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 300 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

*<GONAL-f 450 UI– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  450 **UI/**0,75 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de informação da dose** | | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | | |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova - |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 450 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

*<GONAL-f 900 UI– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Número do dia de tratamento** | **2**  **Data** | **3**  **Hora** | **4**  **Volume da caneta**  900 **UI/**1,5 **ml** | **5**  **Dose**  **prescrita** | **6 7 8**  **Janela de informação da dose** | | | |
| **Quantidade preparada para injetar** | **Quantidade visualizada após a injeção** | | |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova - |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |
|  | **/** | **:** | 900 UI |  |  | se "0",  injeção completa | se diferente de "0", necessita de segunda injeção  Injetar esta quantidade ..........utilizando uma caneta nova |

Nota: A regulação máxima de uma dose única de 150 UI na caneta é 150 UI; a regulação máxima de uma dose única de 300 UI na caneta é 300 UI; a regulação máxima de uma dose única de 450 UI na caneta é 450 UI; a regulação máxima de dose única de 900 UI na caneta é 450 UI.

**Estas instruções de utilização foram revistas pela última vez em {MM/AAAA}.**