**ANEXO I**

# FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

**2.** **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

Cada vial multidosis contiene 87 microgramos de folitropina alfa\* (equivalente a 1.200 UI), para dosificar 77 microgramos (equivalente a 1.050 UI) en 1,75 ml. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

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

Excipiente con efecto conocido: la solución reconstituida contiene 9,45 mg de alcohol bencílico por ml.

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Aspecto del polvo: pastilla liofilizada blanca.

Aspecto del disolvente: solución límpida, incolora.

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

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

En mujeres adultas

* Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
* Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
* GONAL‑f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos

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

**4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con GONAL‑f debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Posología

Las recomendaciones posológicas para GONAL‑f son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL‑f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que, de media, los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL‑f que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL‑f que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Ver sección 5.1.

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

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

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

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

*Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)*

GONAL‑f puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75‑150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r‑hCG), o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 ‑ 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

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

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

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150 ‑ 225 UI de GONAL‑f por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía) con la dosis ajustada en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL‑f, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r‑hCG, o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de GONAL‑f se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL‑f durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

*Mujeres con anovulación debida a un déficit grave de LH y FSH*

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL‑f asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL‑f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

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

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

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r‑hCG, o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar IIU.

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

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

*Varones con hipogonadismo hipogonadotropo*

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

Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada*

El uso de GONAL‑f en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL‑f en los pacientes de edad avanzada.

*Insuficiencia renal o hepática*

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

*Población pediátrica*

El uso de GONAL‑f en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

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

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

*<GONAL-f 75 IU>*

El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

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

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

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

Los viales individuales reconstituidos deben utilizarse en un solo paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y administración de GONAL‑f polvo y disolvente para solución inyectable, ver sección 6.6 y el prospecto.

**4.3 Contraindicaciones**

1. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
2. Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
3. Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
4. Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
5. Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

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

1. Fallo ovárico primario.
2. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
3. Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
4. Fallo testicular primario.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

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

Recomendaciones generales

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

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

Porfiria

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

Tratamiento en mujeres

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

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

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

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

*Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)*

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

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

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

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

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

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

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

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

*Embarazo múltiple*

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

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

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

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

*Pérdida del embarazo*

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

*Embarazo ectópico*

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

*Neoplasias del aparato reproductor*

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

*Malformaciones congénitas*

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

*Acontecimientos tromboembólicos*

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

Tratamiento en varones

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

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

Contenido de sodio

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

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

Disolvente que contiene alcohol bencílico

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

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

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

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

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

Lactancia

GONAL‑f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

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

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se espera que la influencia de GONAL‑f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

**4.8 Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

Tratamiento en mujeres

*Trastornos del sistema inmunológico*

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

*Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: Cefalea

*Trastornos vasculares*

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

*Trastornos gastrointestinales*

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

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Muy frecuentes: Quistes ováricos

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

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

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

Tratamiento en varones

*Trastornos del sistema inmunológico*

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

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: Acné

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

*Exploraciones complementarias*

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sobredosis**

Los efectos de una sobredosis de GONAL‑f son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con GONAL‑f es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

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

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad en varones

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

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de alrededor de 1 día. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución es de 10 l y el aclaramiento total de 0,6 l/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3‑4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

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

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes**

*<GONAL-f 75 IU>*

Polvo

Sacarosa

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

Metionina

Polisorbato 20

Ácido fosfórico, concentrado

Hidróxido de sodio

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

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

Polvo

Sacarosa

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

Ácido fosfórico, concentrado

Hidróxido de sodio

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

Alcohol bencílico

**6.2 Incompatibilidades**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

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

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

**6.3 Periodo de validez**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 años.

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

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

2 años.

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

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

*<GONAL-f 75 IU>*

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

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

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

*<GONAL-f 75 IU>*

Para uso único.

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

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

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

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

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

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

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

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

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

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solución inyectable en pluma precargada

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solución inyectable en pluma precargada

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solución inyectable en pluma precargada

**2.** **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de la solución contiene 600 UI de folitropina alfa\* (equivalente a 44 microgramos).

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

Cada pluma precargada multidosis proporciona 150 UI (equivalente a 11 microgramos) en 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Cada pluma precargada multidosis proporciona 300 UI (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Cada pluma precargada multidosis proporciona 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Cada pluma precargada multidosis proporciona 900 UI (equivalente a 66 microgramos) en 1,5 ml.

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

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución límpida, incolora.

El pH de la solución es de 6,7 a 7,3.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

En mujeres adultas

* Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
* Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
* GONAL‑f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos

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

**4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con GONAL‑f debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

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

Posología

Las recomendaciones posológicas para GONAL‑f son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL‑f indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que, de media, los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL‑f que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL‑f que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Ver sección 5.1.

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

*Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)*

GONAL‑f puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75‑150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r‑hCG), o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 ‑ 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

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

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

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150 ‑ 225 UI de GONAL‑f por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía) con la dosis ajustada en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL‑f, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r‑hCG, o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de GONAL‑f se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL‑f durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

*Mujeres con anovulación debida a un déficit grave de LH y FSH*

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL‑f asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL‑f debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

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

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

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r‑hCG, o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar IIU.

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

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

*Varones con hipogonadismo hipogonadotropo*

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

Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada*

El uso de GONAL‑f en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL‑f en los pacientes de edad avanzada.

*Insuficiencia renal o hepática*

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

*Población pediátrica*

El uso de GONAL‑f en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

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

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

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

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

**4.3 Contraindicaciones**

1. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
2. Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
3. Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
4. Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
5. Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

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

1. Fallo ovárico primario.
2. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
3. Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
4. Fallo testicular primario.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

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

Recomendaciones generales

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

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

Porfiria

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

Tratamiento en mujeres

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

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

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

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

*Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)*

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

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

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

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

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

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

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

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

*Embarazo múltiple*

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

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

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

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

*Pérdida del embarazo*

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

*Embarazo ectópico*

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

*Neoplasias del aparato reproductor*

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

*Malformaciones congénitas*

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

*Acontecimientos tromboembólicos*

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

Tratamiento en varones

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

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

Contenido de sodio

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

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

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

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

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

Lactancia

GONAL‑f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

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

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se espera que la influencia de GONAL‑f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

**4.8 Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

Tratamiento en mujeres

*Trastornos del sistema inmunológico*

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

*Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: Cefalea

*Trastornos vasculares*

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

*Trastornos gastrointestinales*

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

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Muy frecuentes: Quistes ováricos

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

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

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

Tratamiento en varones

*Trastornos del sistema inmunológico*

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

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: Acné

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

*Exploraciones complementarias*

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sobredosis**

Los efectos de una sobredosis de GONAL‑f son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección 4.4).

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con GONAL‑f es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

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

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad en varones

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

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación de alrededor de 1 día. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución es de 10 l y el aclaramiento total de 0,6 l/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3‑4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes**

Poloxámero 188

Sacarosa

Metionina

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato

m‑Cresol

Ácido fosfórico, concentrado

Hidróxido de sodio

Agua para preparaciones inyectables.

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

2 años.

Una vez abierto, el medicamento puede conservarse durante un periodo máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25ºC. El paciente debe anotar el día del primer uso en la pluma precargada de GONAL‑f.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede extraerse de la nevera, sin refrigerar de nuevo, hasta un máximo de 3 meses a temperatura igual o inferior a 25ºC. El producto debe desecharse si después de 3 meses no se ha utilizado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

0,25 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

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

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

0,5 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

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

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

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

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml de solución inyectable en cartucho de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón tipo pistón (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio con un suplemento individual de goma negra.

Envase con una pluma precargada y 20 agujas que se deben utilizar con la pluma para la administración.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ver las “Instrucciones de uso”.

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

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

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL-f 150 UI/0,25 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solución inyectable en pluma precargada no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*<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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20/octubre/1995

Fecha de la última renovación: 20/octubre/2010

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

**ANEXO II**

**A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

# A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle del’Ouriettaz

1170 Aubonne

Suiza

o

Merck S.L.

C/ Batanes 1

28760 Tres Cantos (Madrid)

España

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Italia

# B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

# C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

* **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

# D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

* **Plan de gestión de riesgos (PGR**)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

* A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
* Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)*.*

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

# A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**GONAL‑f 75 UI, CAJA DE 1, 5, 10 VIALES Y 1, 5, 10 JERINGAS PRECARGADAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL‑f 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, metionina, polisorbato 20, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio.

Disolvente para solución inyectable: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable.

1 jeringa precargada de 1 ml de disolvente.

5 viales de polvo para solución inyectable.

5 jeringas precargadas de 1 ml de disolvente.

10 viales de polvo para solución inyectable.

10 jeringas precargadas de 1 ml de disolvente.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar la solución no utilizada.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/025 1 vial de polvo para solución inyectable

1 jeringa precargada de disolvente

EU/1/95/001/026 5 viales de polvo para solución inyectable

5 jeringas precargadas de disolvente

EU/1/95/001/027 10 viales de polvo para solución inyectable

10 jeringas precargadas de disolvente

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

Lote de disolvente

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 75 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**GONAL‑f 75 UI, ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 75 UI polvo para solución inyectable

folitropina alfa

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

75 UI

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**GONAL‑f 75 UI, ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA DE DISOLVENTE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para polvo para solución inyectable de GONAL‑f

agua para preparaciones inyectables

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 ml/jeringa precargada

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**GONAL‑f 1050 UI/1,75 ML, CAJA DE 1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial multidosis contiene 87 microgramos de folitropina alfa, equivalente a 1.200 UI. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio.

Disolvente para solución inyectable: agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial de polvo para solución inyectable.

1 jeringa precargada de 2 ml de disolvente.

15 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Sólo para inyecciones múltiples.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

La jeringa precargada de disolvente sólo debe utilizarse para la reconstitución.

El vial reconstituido debe ser utilizado por un solo paciente.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar. Conservar en el envase original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar la solución no utilizada después de 28 días.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/021 1 vial de polvo para solución inyectable

1 jeringa precargada de disolvente

15 jeringas desechables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

Lote de disolvente

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 1050 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE GONAL‑f 1050 UI/1,75 ML**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml polvo para solución inyectable

folitropina alfa

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. FECHA DE RECONSTITUCIÓN**

Fecha:

**5. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**6. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1.200 UI/vial

**7. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**GONAL‑f 1050 UI/1,75 ML, ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA DE DISOLVENTE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para utilizar con GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml

agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 ml/jeringa precargada

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**GONAL‑f 450 UI/0,75 ML, CAJA DE 1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial multidosis contiene 44 microgramos de folitropina alfa, equivalente a 600 UI. Cada ml de la solución reconstituida contiene 600 UI.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio.

Disolvente para solución inyectable: agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial de polvo para solución inyectable.

1 jeringa precargada de 1 ml de disolvente.

6 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Sólo para inyecciones múltiples.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

La jeringa precargada de disolvente sólo debe utilizarse para la reconstitución.

El vial reconstituido debe ser utilizado por un solo paciente.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar. Conservar en el envase original.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar la solución no utilizada después de 28 días.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/031 1 vial de polvo para solución inyectable

1 jeringa precargada de disolvente

6 jeringas desechables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

Lote de disolvente

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 450 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ML**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml polvo para solución inyectable

folitropina alfa

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. FECHA DE RECONSTITUCIÓN**

Fecha:

**5. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**6. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

600 UI/vial

**7. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**GONAL‑f 450 UI/0,75 ML, ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA DE DISOLVENTE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para utilizar con GONAL‑f 450 UI/0,75 ml

agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 0,9 %

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 ml/jeringa precargada

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Gonal‑f 150 UI/0,25 ML pluma, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada multidosis proporciona 150 UI de folitropina alfa, equivalente a 11 microgramos, por 0,25 ml.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable en pluma precargada.

1 pluma precargada multidosis

4 agujas para inyección

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura igual o inferior a 25ºC durante un máximo de 3 meses sin refrigerar y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento puede conservarse un máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25ºC.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/000 solución inyectable en pluma precargada

4 agujas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 150 ui/0,25 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA**

**PLUMA DE GONAL‑f 150 UI/0,25 ML, ETIQUETA ADHESIVA**

*Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.*



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**PLUMA DE GONAL‑f 150 UI/0,25 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

150 UI/0,25 ml

**6. otrOS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**PLUMA DE Gonal‑f 300 UI/0,5 ML, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada multidosis proporciona 300 UI de folitropina alfa, equivalente a 22 microgramos, por 0,5 ml.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable en pluma precargada

1 pluma precargada multidosis

8 agujas para inyección

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura igual o inferior a 25ºC durante un máximo de 3 meses sin refrigerar y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento puede conservarse un máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25ºC.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/033 solución inyectable en pluma precargada

8 agujas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 300 ui/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA**

**PLUMA DE GONAL‑f 300 UI/0,5 ML, ETIQUETA ADHESIVA**

*Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.*



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**PLUMA DE GONAL‑f 300 UI/0,5 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

300 UI/0,5 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Gonal‑f 450 UI/0,75 ML, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada multidosis proporciona 450 UI de folitropina alfa, equivalente a 33 microgramos, por 0,75 ml.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable en pluma precargada.

1 pluma precargada multidosis

12 agujas para inyección

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura igual o inferior a 25ºC durante un máximo de 3 meses sin refrigerar y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento puede conservarse un máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25ºC.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/034 solución inyectable en pluma precargada

12 agujas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 450 ui/0,75 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA**

**PLUMA DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ML, ETIQUETA ADHESIVA**

*Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.*



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**PLUMA DE GONAL‑f 450 UI/0,75 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

450 UI/0,75 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**PLUMA DE GONAL‑f 900 UI/1,5 ML, CAJA DE 1 PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada multidosis proporciona 900 UI de folitropina alfa, equivalente a 66 microgramos, por 1,5 ml.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable en pluma precargada.

1 pluma precargada multidosis

20 agujas para inyección

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura igual o inferior a 25ºC durante un máximo de 3 meses sin refrigerar y debe desecharse después.

Una vez abierto, el medicamento puede conservarse un máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25ºC.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/001/035 solución inyectable en pluma precargada

20 agujas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

gonal‑f 900 ui/1,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. iDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN LA PLUMA**

**PLUMA DE GONAL‑f 900 UI/1,5 ML, ETIQUETA ADHESIVA**

*Se añadirá una etiqueta adhesiva para que el paciente anote el día de la primera utilización.*



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**PLUMA DE GONAL‑f 900 UI/1,5 ML, ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solución inyectable en pluma precargada

folitropina alfa

Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez después de la primera utilización: 28 días

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5 CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

900 UI/1,5 ml

**6. OTROS**

# B. PROSPECTO

**Prospecto: información para el usuario**

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

**GONAL‑f 75 UI polvo y disolvente**

**para solución inyectable**

folitropina alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml polvo y disolvente**

**para solución inyectable**

folitropina alfa

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f 450 UI/0,75 ml polvo y disolvente**

**para solución inyectable**

folitropina alfa

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

* Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
* Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
* Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
* Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es GONAL‑f y para qué se utiliza

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL‑f

3. Cómo usar GONAL‑f

4. Posibles efectos adversos

5. Conservación de GONAL‑f

6. Contenido del envase e información adicional

Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL‑f

**1. Qué es GONAL‑f y para qué se utiliza**

**Qué es GONAL‑f**

GONAL‑f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

**Para qué se utiliza GONAL‑f**

**En mujeres adultas**, GONAL‑f se utiliza:

* para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrato de clomifeno’.
* junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
* para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

**En varones adultos,** GONAL‑f se utiliza:

1. junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir esperma en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL‑f**

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

**No use GONAL‑f**

* si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
* si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
* si usted es **una** **mujer**:
* con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
* con hemorragia vaginal inexplicada.
* con cáncer de ovario, de útero o de mama.
* si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
* si usted es **un varón**:
* con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL‑f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

**Advertencias y precauciones**

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

* su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
* si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL‑f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL‑f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez (‘embarazo múltiple’, generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL‑f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL‑f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL‑f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL‑f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños

GONAL‑f no está indicado en niños.

**Otros medicamentos y GONAL‑f**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

* Si usa GONAL‑f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
* Si usa GONAL‑f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la ‘hormona liberadora de gonadotropinas’ (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL‑f para producir folículos.

**Embarazo y lactancia**

No use GONAL‑f si está embarazada o en periodo de lactancia.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

*<GONAL‑f 75 IU‑pre-filled syringe>*

**GONAL‑f contiene sodio**

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

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

**GONAL‑f contiene sodio y alcohol bencílico**

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

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

**3. Cómo usar GONAL‑f**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**Uso de este medicamento**

* GONAL‑f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). *Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* La solución preparada puede usarse para varias inyecciones.
* La primera inyección de GONAL‑f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
* Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL‑f antes de que usted pueda autoadministrárselo.
* Si usted se autoadministra GONAL‑f, lea y siga atentamente las instrucciones al final de este prospecto, sección “Cómo preparar y usar el polvo y disolvente de GONAL‑f”.

**Qué cantidad se debe usar**

*<GONAL‑f 75 IU‑pre-filled syringe>*

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

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

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI), lo que refleja la graduación de las jeringas de administración suministradas en el envase.

Si usa otra jeringa, graduada en mililitros (ml) en lugar de UI, puede consultar la cantidad correcta para la inyección en ml en la siguiente tabla:

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

**Mujeres**

**Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.**

* GONAL‑f se administra generalmente todos los días.
* Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL‑f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
* La dosis inicial habitual de GONAL‑f es de 75 a 150 UI cada día.
* Su dosis de GONAL‑f puede aumentarse cada 7 ó 14 días en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
* La dosis máxima diaria de GONAL‑f no suele ser mayor de 225 UI.
* Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r‑hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo de tratamiento con GONAL‑f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL‑f que la anterior.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, Síndrome de hiperestimulación ovárica). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

**Si no está ovulando, no tiene menstruación y se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH**

* La dosis inicial habitual de GONAL‑f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
* Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
* La dosis de GONAL‑f puede aumentarse cada 7 ó 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
* Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r‑hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. También, puede realizarse una inseminación intrauterina, mediante la colocación de esperma en la cavidad uterina.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL‑f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL‑f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, Síndrome de hiperestimulación ovárica). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

**Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida**

* La dosis inicial habitual de GONAL‑f es de 150 a 225 UI cada día, desde el 2º o 3er día de su ciclo de tratamiento.
* La dosis de GONAL‑f puede aumentarse, dependiendo de su respuesta. La dosis diaria máxima es de 450 UI.
* El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Esto requiere normalmente unos 10 días, pero puede variar entre 5 y 20 días. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
* Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r‑hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

En otros casos, su médico puede interrumpir primero la ovulación, mediante el uso de un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En tales casos, la administración de GONAL‑f se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de tratamiento con el agonista de la GnRH, se administran de 150 a 225 UI de GONAL‑f durante 7 días. A continuación, la dosis se ajusta según la respuesta de los ovarios.

**Varones**

* La dosis habitual de GONAL‑f es de 150 UI junto con hCG.
* Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
* Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

**Si usa más GONAL‑f del que debe**

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL‑f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica, que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, Síndrome de hiperestimulación ovárica).

**Si olvidó usar GONAL‑f**

Si olvidó usar GONAL‑f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves en mujeres**

* El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
* El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
* En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
* En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

**Efectos adversos graves en varones y en mujeres**

* Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

**Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL‑f.**

**Otros efectos adversos en mujeres**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

* Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
* Dolor de cabeza.
* Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

* Dolor abdominal.
* Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

* Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
* El asma puede empeorar.

**Otros efectos adversos en varones**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

* Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

* Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
* Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

* Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
* El asma puede empeorar.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de GONAL‑f**

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

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice GONAL‑f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

El medicamento se debe administrar inmediatamente después de su preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice GONAL‑f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Una vez preparada la solución, puede conservarse durante un máximo de 28 días.

* Anote en el vial de GONAL‑f el día en que preparó la solución.
* No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.
* Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
* No usar la solución de GONAL‑f que permanezca en el vial después de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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

GONAL‑f no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección, excepto con lutropina alfa. Ciertos estudios han demostrado que estos dos medicamentos se pueden mezclar e inyectarse juntos, sin que ello perjudique a ninguno de los dos productos.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml polvo no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección.

GONAL‑f 1050 UI/1,75 ml polvo no se debe mezclar con otros envases de GONAL‑f en el mismo vial o jeringa.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml polvo no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección.

GONAL‑f 450 UI/0,75 ml polvo no se debe mezclar con otros envases de GONAL‑f en el mismo vial o jeringa.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de GONAL‑f**

* El principio activo es folitropina alfa.

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

* Cada vial contiene 5,5 microgramos de folitropina alfa.
  + Tras la preparación de la solución inyectable final, hay 75 UI (5,5 microgramos) de folitropina alfa en cada mililitro de solución.
* Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, metionina, polisorbato 20, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio.
* El disolvente es agua para preparaciones inyectables.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Cada vial contiene 1.200 UI de folitropina alfa.
  + Tras la reconstitución, hay 1.050 UI (77 microgramos) de folitropina alfa en 1,75 ml de solución, lo que significa que hay 600 UI (44 microgramos) en cada mililitro de solución.
* Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio.
* El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables y alcohol bencílico.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Cada vial contiene 600 UI de folitropina alfa.
  + Tras la reconstitución, hay 450 UI (33 microgramos) de folitropina alfa en 0,75 ml de solución, lo que significa que hay 600 UI (44 microgramos) en cada mililitro de solución.
* Los demás componentes son sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sodio.
* El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables y alcohol bencílico.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

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

* GONAL‑f se presenta como un polvo y disolvente que se usan para preparar una solución inyectable.
* El polvo es una pastilla blanca en un vial de vidrio.
* El disolvente es un líquido transparente, incoloro, en una jeringa precargada que contiene 1 ml.
* GONAL‑f se presenta en cajas de 1, 5 ó 10 viales de polvo junto con el número correspondiente de jeringas precargadas de disolvente. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f se presenta como un polvo y disolvente que se usan para preparar una solución inyectable.
* El polvo es una pastilla blanca en un vial de vidrio multidosis.
* El disolvente es un líquido transparente, incoloro, en una jeringa precargada que contiene 2 ml.
* GONAL‑f se presenta en cajas de 1 vial de polvo junto con 1 jeringa precargada de disolvente y 15 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades internacionales (UI de FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f se presenta como un polvo y disolvente que se usan para preparar una solución inyectable.
* El polvo es una pastilla blanca en un vial de vidrio multidosis.
* El disolvente es un líquido transparente, incoloro, en una jeringa precargada que contiene 1 ml.
* GONAL‑f se presenta en cajas de 1 vial de polvo junto con 1 jeringa precargada de disolvente y 6 jeringas desechables para la administración, graduadas en unidades internacionales (UI de FSH).

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

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

*<GONAL-f 75 IU-jeringa precargada>*

**CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y EL DISOLVENTE DE GONAL‑f**

* En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL‑f.
* Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
* Póngase la inyección a la misma hora cada día.

**1. Lávese las manos y busque un lugar limpio**

* Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
* Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

**2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:**

* + 1 jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
  + 1 vial que contiene GONAL‑f (el polvo blanco).
* 1 aguja para la preparación.
* 1 aguja fina para la inyección debajo de la piel.

No se suministra con el envase:

* 2 torundas empapadas en alcohol.
* 1 recipiente para objetos cortantes.

**3. Preparación de la solución**

* Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
* Coloque la aguja para la preparación en la jeringa precargada de disolvente, introdúzcala en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente. Gírelo lentamente, sin quitar la jeringa. No lo agite.
* Compruebe que la solución resultante es transparente y no contiene partículas.
* Ponga el vial boca abajo y extraiga suavemente la solución con la jeringa, tirando del émbolo.
* Retire la jeringa del vial y deposítela con cuidado. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.

(Si le han recetado más de un vial de GONAL‑f, vuelva a inyectar lentamente la solución en otro vial de polvo, hasta disolver la cantidad prescrita de viales de polvo. Si le han recetado lutropina alfa además de GONAL‑f, usted también puede mezclar los dos medicamentos como alternativa a inyectar cada producto por separado. Después de disolver el polvo de lutropina alfa, cargue la solución en la jeringa y vuelva a inyectarla en el vial que contiene GONAL‑f. Una vez que se haya disuelto el polvo, extraiga la solución con la jeringa. Compruebe si existen partículas, como se indica más arriba, y no utilice la solución si no es transparente. Se pueden disolver hasta 3 envases de polvo en 1 ml de disolvente).

**4. Preparación de la jeringa para la inyección**

1. Ponga ahora la aguja fina.

* Elimine las posibles burbujas de aire. Si ve alguna burbuja en la jeringa, tome ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



**5. Inyección de la dosis**

1. Inyecte la solución inmediatamente: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
2. Limpie la zona elegida de la piel con una torunda empapada en alcohol, con un movimiento circular.
3. Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos.
4. Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.

* Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con una torunda empapada en alcohol, realizando un movimiento circular.



**6.** **Después de la inyección**

Deseche todo el material: Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura todas las agujas y envases de vidrio vacíos, preferiblemente en el recipiente para objetos cortantes. Se debe desechar cualquier porción de la solución no utilizada.

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

**CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y EL DISOLVENTE DE GONAL‑f**

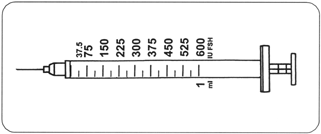
* En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL‑f.
* Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
* Póngase la inyección a la misma hora cada día.

**1. Lávese las manos y busque un lugar limpio**

* Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
* Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

**2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:**

* 2 torundas empapadas en alcohol.
* La jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
* El vial que contiene GONAL‑f (el polvo blanco).
* Una jeringa vacía para la inyección (vea la siguiente figura).



**3. Preparación de la solución**

* Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
* Coja la jeringa precargada, introduzca la aguja en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente en el vial que contiene el polvo.
* Retire la jeringa del vial y deséchela (coloque la cápsula de cierre protectora para evitar lesiones).
* Este vial contiene varias dosis de GONAL‑f. Deberá guardarlo varios días y extraer sólo la dosis recetada cada día.



**4. Preparación de la jeringa para la inyección**

* Gire suavemente el vial de GONAL‑f preparado en el punto 3, sin agitar. Compruebe que la solución sea transparente y no contenga ninguna partícula.
* Tome la jeringa para la inyección y llénela de aire, tirando del émbolo hasta la dosis correcta en unidades internacionales (UI de FSH).
* Introduzca la aguja en el vial, coloque el vial boca abajo e inyéctele el aire.
* Extraiga la dosis recetada de GONAL‑f con la jeringa para la administración, tirando del émbolo hasta que alcance la dosis correcta en UI de FSH.



**5. Eliminación de las burbujas de aire**

* Si ve burbujas de aire en la jeringa, sostenga ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa, hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo, hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



**6.** **Inyección de la dosis**

* Inyecte inmediatamente la solución: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
* Limpie la zona elegida de la piel con una torunda empapada en alcohol, con un movimiento circular.
* Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos.
* Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.
* Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con una torunda empapada en alcohol, realizando un movimiento circular.



**7. Después de la inyección**

* Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura las jeringas utilizadas, preferiblemente en un recipiente para objetos cortantes.
* Conserve el vial de vidrio con la solución preparada en un lugar seguro, ya que tal vez lo vuelva a necesitar. La solución preparada es únicamente para su uso y no debe administrarse a otros pacientes.
* Para las siguientes inyecciones con la solución preparada de GONAL‑f, repita los pasos 4 a 7.

**Prospecto: información para el usuario**

*<GONAL‑f 150 IU – PEN>*

**GONAL‑f 150 UI/0,25 ml solución inyectable en pluma precargada**

folitropina alfa

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 UI/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada**

folitropina alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 UI/0,75 ml solución inyectable en pluma precargada**

folitropina alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 UI/1,5 ml solución inyectable en pluma precargada**

folitropina alfa

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

* Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
* Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
* Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
* Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es GONAL‑f y para qué se utiliza

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL‑f

3. Cómo usar GONAL‑f

4. Posibles efectos adversos

5. Conservación de GONAL‑f

6. Contenido del envase e información adicional

Instrucciones de uso

**1. Qué es GONAL‑f y para qué se utiliza**

**Qué es GONAL‑f**

GONAL‑f contiene una sustancia llamada “folitropina alfa”. La folitropina alfa es un tipo de ‘hormona foliculoestimulante’ (FSH), que pertenece a la familia de hormonas llamadas ‘gonadotropinas’. Las gonadotropinas intervienen en la reproducción y la fertilidad.

**Para qué se utiliza GONAL‑f**

**En mujeres adultas,** GONAL‑f se utiliza:

* para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular y que no han respondido al tratamiento con una sustancia llamada ‘citrato de clomifeno’.
* junto con otra sustancia llamada ‘lutropina alfa’ (‘hormona luteinizante’ o LH), para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH).
* para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada), como la ‘fertilización *in vitro*’, la ‘transferencia intratubárica de gametos’ o la ‘transferencia intratubárica de cigotos’.

**En varones adultos,** GONAL‑f se utiliza:

1. junto con otra sustancia llamada ‘gonadotropina coriónica humana’ (hCG), para ayudar a producir esperma en varones que son infértiles debido a una concentración baja de ciertas hormonas.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GONAL‑f**

Antes de iniciar el tratamiento debe valorarse su fertilidad y la de su pareja por parte de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

**No use GONAL‑f**

* si es alérgico a la hormona foliculoestimulante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
* si tiene un tumor en el hipotálamo o en la hipófisis (ambos son partes del cerebro).
* si usted es **una** **mujer**:
* con ovarios grandes o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de origen desconocido.
* con hemorragia vaginal inexplicada.
* con cáncer de ovario, de útero o de mama.
* si tiene una afección que normalmente hace que el embarazo sea imposible, como la insuficiencia ovárica (menopausia precoz) o una malformación de los órganos reproductivos.
* si usted es **un varón**:
* con testículos dañados que no pueden curarse.

No utilice GONAL‑f si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

**Advertencias y precauciones**

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o algún miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos).

Informe inmediatamente a su médico si:

* su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
* si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas.

En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Si es usted una mujer, este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección 4).

En caso de que no ovule y se respeten la dosis y el esquema posológico recomendados, ese síndrome es menos probable que ocurra. El tratamiento con GONAL‑f rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene gonadotropina coriónica humana, hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

Si usa GONAL‑f, tiene un riesgo más alto de quedarse embarazada de más de un niño a la vez (‘embarazo múltiple’, generalmente gemelos), que si se queda embarazada por concepción natural. El embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y sus bebés. Usted puede reducir el riesgo de embarazo múltiple usando la dosis correcta de GONAL‑f a las horas correctas. Si se somete a técnicas de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Aborto

Si se somete a técnicas de reproducción asistida o a estimulación de sus ovarios para producir óvulos, la probabilidad de tener un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres.

Problemas de coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos)

Si usted o algún miembro de su familia ha sufrido, en el pasado o recientemente, coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón, infarto de miocardio o ictus, usted podría tener un riesgo más alto de presentar estos problemas o de que empeorasen con el tratamiento con GONAL‑f.

Varones con niveles altos de FSH en la sangre

Si usted es varón, unos niveles demasiado altos de FSH en la sangre pueden ser un signo de lesión de los testículos. Por lo general, GONAL‑f no suele ser eficaz en estos casos.

Si su médico decide intentar el tratamiento con GONAL‑f, para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un análisis de semen, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niños

GONAL‑f no está indicado en niños.

**Otros medicamentos y GONAL‑f**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

* Si usa GONAL‑f con otros medicamentos que ayudan a la ovulación (por ejemplo, hCG o citrato de clomifeno), la respuesta de sus folículos puede verse aumentada.
* Si usa GONAL‑f al mismo tiempo que un agonista o un antagonista de la ‘hormona liberadora de gonadotropinas’ (GnRH) (estos medicamentos disminuyen las concentraciones de las hormonas sexuales y detienen la ovulación), puede necesitar una dosis más alta de GONAL‑f para producir folículos.

**Embarazo y lactancia**

No use GONAL‑f si está embarazada o en periodo de lactancia.

**Conducción y uso de máquinas**

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**GONAL‑f contiene sodio**

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

**3. Cómo usar GONAL‑f**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**Uso de este medicamento**

* GONAL‑f está diseñado para que se administre mediante inyección justo debajo de la piel (por vía subcutánea). La pluma precargada puede usarse para varias inyecciones.
* La primera inyección de GONAL‑f debe administrarse bajo la supervisión de su médico.
* Su médico o enfermero le enseñarán cómo usar la pluma precargada de GONAL‑f para inyectarse el medicamento.
* Si usted se autoadministra GONAL‑f, lea y siga atentamente las “Instrucciones de uso”.

**Qué cantidad se debe usar**

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia. Las dosis que se describen a continuación están expresadas en Unidades Internacionales (UI).

**Mujeres**

**Si no está ovulando y tiene menstruaciones irregulares o no tiene menstruación.**

* GONAL‑f se administra generalmente todos los días.
* Si usted tiene una menstruación irregular, empiece usando GONAL‑f en los 7 primeros días del ciclo menstrual. Si no tiene menstruación, puede empezar a usar el medicamento cualquier día que le resulte cómodo.
* La dosis inicial habitual de GONAL‑f es de 75 a 150 UI cada día.
* Su dosis de GONAL‑f puede aumentarse cada 7 ó 14 días en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
* La dosis máxima diaria de GONAL‑f no suele ser mayor de 225 UI.
* Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r‑hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo de tratamiento con GONAL‑f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL‑f que la anterior.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrará hCG (ver la sección 2, Síndrome de hiperestimulación ovárica). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

**Si no está ovulando, no tiene menstruación y se le han diagnosticado niveles muy bajos de hormonas FSH y LH**

* La dosis inicial habitual de GONAL‑f es de 75 a 150 UI, junto con 75 UI de lutropina alfa.
* Usará estos dos medicamentos cada día, hasta un período de cinco semanas.
* La dosis de GONAL‑f puede aumentarse cada 7 ó 14 días, en 37,5 a 75 UI, hasta que se obtenga la respuesta deseada.
* Cuando se obtenga la respuesta deseada, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r‑hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN), o de 5.000 a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f y lutropina alfa. El mejor momento para mantener relaciones sexuales es el mismo día de la inyección de hCG y al día siguiente. También, puede realizarse una inseminación intrauterina, mediante la colocación de esperma en la cavidad uterina.

Si su médico no observa la respuesta deseada después de cinco semanas, ese ciclo de tratamiento con GONAL‑f debe interrumpirse. Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis inicial más alta de GONAL‑f que la del ciclo cancelado.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se interrumpirá su tratamiento y no le administrarán hCG (ver la sección 2, Síndrome de hiperestimulación ovárica). Para el siguiente ciclo, su médico le administrará una dosis de GONAL-f más baja que la del ciclo previo.

**Si tiene que desarrollar varios óvulos para su extracción previamente a cualquier técnica de reproducción asistida**

* La dosis inicial habitual de GONAL‑f es de 150 a 225 UI cada día, desde el 2º o 3er día de su ciclo de tratamiento.
* La dosis de GONAL‑f puede aumentarse, dependiendo de su respuesta. La dosis diaria máxima es de 450 UI.
* El tratamiento continúa hasta que los óvulos se hayan desarrollado hasta el punto deseado. Esto requiere normalmente unos 10 días, pero puede variar entre 5 y 20 días. Su médico lo comprobará mediante análisis de sangre y/o ecografías.
* Cuando los óvulos estén listos, se le administrará una inyección única de 250 microgramos de ‘hCG recombinante’ (r‑hCG, una hCG fabricada en un laboratorio mediante una técnica especial de ADN recombinante), o de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL‑f. Esto hace que sus óvulos estén listos para su extracción.

En otros casos, su médico puede interrumpir primero la ovulación, mediante el uso de un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En tales casos, la administración de GONAL‑f se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de tratamiento con el agonista de la GnRH, se administran de 150 a 225 UI de GONAL‑f durante 7 días. A continuación, la dosis se ajusta según la respuesta de los ovarios.

**Varones**

* La dosis habitual de GONAL‑f es de 150 UI junto con hCG.
* Usted usará estos dos medicamentos tres veces por semana, durante al menos 4 meses.
* Si no ha respondido al tratamiento después de 4 meses, su médico puede sugerirle que siga usando estos dos medicamentos al menos durante 18 meses.

**Si usa más GONAL‑f del que debe**

Se desconocen los efectos de usar una cantidad excesiva de GONAL‑f. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica, que se describe en la sección 4. Sin embargo, este síndrome sólo ocurrirá si se administra también hCG (ver la sección 2, Síndrome de hiperestimulación ovárica).

**Si olvidó usar GONAL‑f**

Si olvidó usar GONAL‑f, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta de que se ha olvidado de tomar una dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves en mujeres**

* El dolor pélvico, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño (ver sección 2, en “Síndrome de hiperestimulación ovárica”). Este efecto adverso es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
* El síndrome de hiperestimulación ovárica puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
* En casos raros, también pueden producirse complicaciones del síndrome de hiperestimulación ovárica como torsión ovárica o coagulación de la sangre (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
* En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), a veces independientes del síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio (ver también sección 2, en “Problemas de coagulación de la sangre”).

**Efectos adversos graves en varones y en mujeres**

* Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves. Este efecto adverso es muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

**Si observa alguno de los efectos adversos antes mencionados, debe consultar inmediatamente a su médico, quien podría pedirle que interrumpa el tratamiento con GONAL‑f.**

**Otros efectos adversos en mujeres**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

* Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
* Dolor de cabeza.
* Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

* Dolor abdominal.
* Náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y flatulencias.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

* Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
* El asma puede empeorar.

**Otros efectos adversos en varones**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

* Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

* Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
* Desarrollo de mamas, acné o aumento de peso.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

* Pueden producirse reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar. En ocasiones, estas reacciones pueden ser graves.
* El asma puede empeorar.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de GONAL‑f**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho o en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Dentro de su periodo de validez, el producto puede conservarse a una temperatura igual o inferior a 25ºC durante un máximo de 3 meses sin refrigerar de nuevo y debe desecharse si no se ha utilizado en 3 meses.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice GONAL‑f si observa cualquier indicio visible de deterioro, si el líquido contiene partículas o si no es transparente.

Anote en la pluma precargada de GONAL‑f el día en que la usó por primera vez. Con este fin, se suministra una etiqueta adhesiva con las "Instrucciones de uso".

* Una vez abierta, la pluma puede conservarse durante un máximo de 28 días fuera de la nevera (a una temperatura igual o inferior a 25°C).
* No use el medicamento que permanezca en la pluma precargada más de 28 días.

Al final del tratamiento, la solución no utilizada debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de GONAL‑f**

* El principio activo es folitropina alfa.

*<GONAL‑f 150 IU – PEN>*

* Hay 600 UI (44 microgramos) de folitropina alfa en cada mililitro de líquido. Cada pluma precargada con cartucho multidosis proporciona 150 UI (11 microgramos) en 0,25 ml.
* Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Hay 600 UI (44 microgramos) de folitropina alfa en cada mililitro de líquido. Cada pluma precargada con cartucho multidosis proporciona 300 UI (22 microgramos) en 0,5 ml.
* Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Hay 600 UI (44 microgramos) de folitropina alfa en cada mililitro de líquido. Cada pluma precargada con cartucho multidosis proporciona 450 UI (33 microgramos) en 0,75 ml.
* Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

*<GONAL-f 900 IU>*

* Hay 600 UI (44 microgramos) de folitropina alfa en cada mililitro de líquido. Cada pluma precargada con cartucho multidosis proporciona 900 UI (66 microgramos) en 1,5 ml.
* Los demás componentes son poloxámero 188, sacarosa, metionina, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, m‑cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

*<GONAL‑f 150 IU – PEN>*

* GONAL‑f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
* Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 4 agujas desechables.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* GONAL‑f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
* Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 8 agujas desechables.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* GONAL‑f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
* Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 12 agujas desechables.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* GONAL‑f se presenta como un líquido inyectable, transparente e incoloro, en pluma precargada.
* Se suministra en cajas con 1 pluma precargada y 20 agujas desechables.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

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

**Instrucciones de uso**

*<GONAL‑f 150 IU– PEN>*

**GONAL‑f PLUMA PRECARGADA 150 UI/0,25 ml**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL-f PLUMA PRECARGADA 300 UI/0,5 ml**

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

**GONAL-f PLUMA PRECARGADA 450 UI/0,75 ml**

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

**GONAL-f PLUMA PRECARGADA 900 UI/1,5 ml**

Solución inyectable en pluma precargada

Folitropina alfa

**Contenido**

1. Cómo usar la pluma precargada de GONAL-f

2. Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

3. Antes de comenzar a usar la pluma precargada de GONAL-f

4. Preparación de la pluma precargada de GONAL-f para la inyección

5. Ajuste de la dosis prescrita por su médico

6. Inyección de la dosis

7. Después de la inyección

8. Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f (ver tabla al final)

**Advertencia:** Lea estas instrucciones de uso antes de utilizar la pluma precargada de GONAL-f. Siga el procedimiento con exactitud, ya que puede ser distinto del que ha utilizado anteriormente.

1. Cómo usar la pluma precargada de GONAL-f

* No comparta la pluma. La pluma es sólo para inyección por vía subcutánea.
* Los números que hay en la **ventana de información de la dosis** están medidos en unidades internacionales o UI. Su médico le habrá dicho cuántas UI debe inyectarse cada día.
* Los números que aparecen en la **ventana de información de la dosis** le ayudarán a:
* Póngase la inyección a la misma hora cada día. Ejemplo: 
* Su médico/farmacéutico le dirá cuántas plumas necesita para completar el tratamiento.

2. Cómo usar el diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f

En la última página se incluye un diario de tratamiento.

Use el diario de tratamiento para anotar la cantidad de UI inyectadas en cada ocasión.

* Anote el número del día de tratamiento (1), la fecha (2) y la hora (3) de la inyección.
* En la primera línea de la tabla ya aparece indicado el volumen de la pluma (4).
* Anote la dosis que le han prescrito en la sección “Dosis prescrita” (5).
* Compruebe que ha seleccionado la dosis correcta antes de efectuar la inyección (6).
* Después de la inyección, lea el número indicado en la **ventana de información de la dosis**.
* Confirme que ha recibido una inyección completa (7) o anote el número indicado en la **ventana de información de la dosis** si es distinto de “0” (8).
* Cuando sea necesario, realice otra inyección con una segunda pluma, seleccionando la dosis restante que aparece escrita en la sección “Cantidad indicada después de la inyección” (8).
* Anote esta dosis restante en la sección **“Cantidad ajustada para la inyección”** de la siguiente línea (6).

PRECAUCIÓN:

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

*El uso del diario de tratamiento para anotar la(s) inyección(es) que se administra diariamente le permite comprobar que ha recibido la dosis prescrita completa cada día.*

Un ejemplo de diario de tratamiento:

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*



*<GONAL-f 300 IU– PEN>*



*<GONAL-f 450 IU– PEN >*



*<GONAL-f 900 IU– PEN >*



**Nota:** La dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 150 UI es 150 UI; la dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 300 UI es 300 UI; la dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 450 UI es 450 UI; la dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 900 UI es 450 UI.

**3. Antes de comenzar a usar la pluma precargada de GONAL-f**



* Lávese las manos con agua y jabón.
* Busque un lugar limpio y una **superficie plana.**
* Compruebe la **fecha de caducidad** en la etiqueta de la pluma.
* Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Botón de ajuste de la dosis | 5. Conector con rosca de la aguja | 9. Protector interno de la aguja |
| 2. **Ventana de información de la dosis** | 6. Capuchón de la pluma | 10. Funda externa de la aguja |
| 3. Pistón del émbolo | 7. Lengüeta de cierre | 11. Torundas empapadas en alcohol |
| 4. Soporte del depósito | 8. Aguja extraíble | 12. Contenedor para eliminar objetos cortantes y punzantes |

**4. Preparación de la pluma precargada de GONAL-f para la inyección**

**4.1. Quite el capuchón de la pluma.**

**4.2. Compruebe que la ventana de información de la dosis está ajustada a “0”.**



**4.3. Prepare la aguja para la inyección**



PRECAUCIÓN:

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

*Si la lengüeta de cierre está dañada o suelta, no use la aguja. Tírela en un contenedor para eliminar objetos cortantes y punzantes. Coja una aguja nueva.*

**4.4. Acople la aguja**

* Enrosque la punta con rosca de la pluma precargada de GONAL‑f en la funda externa de la aguja hasta que note una ligera resistencia.

**Advertencia:** No apriete demasiado la aguja al acoplarla, ya que podría ser difícil extraerla después de la inyección.



**4.5. Examine minuciosamente la punta de la aguja en busca de una o varias gotitas de líquido**

PRECAUCIÓN:

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

*Si no observa ninguna gotita en la punta de la aguja o sus proximidades* ***la primera vez*** *que utilice una pluma nueva, debe proceder con los pasos que se indican en la página siguiente.*

**Si no observa ninguna gotita de líquido en la punta o sus proximidades la primera vez que utilice una pluma nueva:**



1. Gire con cuidado el botón de ajuste de la dosis en el sentido de las agujas del reloj hasta que **indique 25** en la ventana de información de la dosis. Puede girar el botón de ajuste de la dosis hacia atrás si lo ha desplazado más allá de 25.



2. Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.

3. Golpee suavemente el soporte del depósito.

4. Pulse el botón de ajuste de la dosis **por completo**. Aparecerá una gotita de líquido en la punta de la aguja.

5. Compruebe que la ventana de información de la dosis indica “0”.

6. Proceda con la **Sección 5: Ajuste de la dosis** **prescrita por su médico**.

5. Ajuste de la dosis prescrita por su médico

*<GONAL‑f 150 IU– PEN>*

**5.1.** La pluma contiene 150 UI de folitropina alfa.

* La **dosis única máxima que se puede ajustar** en una pluma de 150 UI **es 150 UI**. La dosis única mínima 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**5.1.** La pluma contiene 300 UI de folitropina alfa.

* La **dosis única máxima que se puede ajustar** en una pluma de 300 UI **es 300 UI**. La dosis única mínima 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

**5.1.** La pluma contiene 450 UI de folitropina alfa.

* La **dosis única máxima que se puede ajustar** en una pluma de 450 UI **es 450 UI**. La dosis única mínima 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

**5.1.** La pluma contiene 900 UI de folitropina alfa.

* La **dosis única máxima que se puede ajustar** en una pluma de 900 UI **es 450 UI**. La dosis única mínima 12,5 UI y la dosis puede aumentarse en incrementos de 12,5 UI.

**5.2.** **Gire el botón de ajuste de la dosis hasta que la dosis deseada aparezca en la ventana de información de la dosis**



**5.3.** Ajuste la dosis que le prescribió su médico (en el ejemplo ilustrado en la figura son 50 UI).



**Advertencia:** Compruebe que la ventana de información de la dosis indica la **dosis prescrita completa** antes de proceder con el siguiente paso.

6. Inyección de la dosis



7. Después de la inyección

**7.1 Verifique que se ha administrado una inyección completa**

* Compruebe que la ventana de información de la dosis muestra “0”.



**Advertencia:** Si la **ventana de información de la dosis** muestra un número mayor que “0”, la pluma precargada de GONAL-f está vacía y usted no ha recibido la dosis prescrita completa.

**7.2 Complete una inyección parcial (sólo cuando sea necesario)**

* La **ventana de información de la dosis** indicará la cantidad que falta y que tiene que inyectar **utilizando una pluma nueva.**



* Repita todos los pasos indicados en la Sección 3 **(“Antes de comenzar a usar la pluma precargada de GONAL-f“)** y en la Sección 4 **(“Preparación de la pluma precargada de GONAL-f para la inyección“)** con una segunda pluma.
* Ajuste la dosis a la cantidad que falta que ha anotado en el diario de tratamiento o el número que todavía aparece indicado en la ventana de información de la dosis de la pluma anterior e inyéctela.

**7.3 Extracción de la aguja después de cada inyección**



**7.4 Conservación de la pluma precargada de GONAL-f**

PRECAUCIÓN:

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

*Nunca conserve la pluma con la aguja puesta.*

***Retire siempre la aguja de la pluma precargada de GONAL-f antes de recolocar el capuchón de la pluma.***

* Guarde la pluma en su embalaje original en un lugar seguro.
* Cuando la pluma esté vacía, pregunte a su farmacéutico cómo desecharla.

**Advertencia:** No tire ningún medicamento por los desagües ni a la basura.

**8. Diario de tratamiento de la pluma precargada de GONAL-f**

*<GONAL‑f 150 IU– PEN>*



*<GONAL-f 300 IU– PEN>*



*<GONAL-f 450 IU– PEN>*



*<GONAL-f 900 IU– PEN>*



Nota: La dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 150 UI es 150 UI; la dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 300 UI es 300 UI; la dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 450 UI es 450 UI; la dosis única máxima que se puede fijar en una pluma de 900 UI es 450 UI.

**Fecha de la última revisión de estas Instrucciones de uso: {MM/AAAA}.**