

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

GONAL-f 75 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Aspetto do pó: pélete liofilizado de cor branca.

Aspetto do solvente: solução límpida incolor.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatozoogênese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriônica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

O local de injeção deve ser alternado diariamente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento, ver secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovária (OHSS)

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

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

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

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénesis e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e, conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 91 a 111

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Meticionina
Polissorbato 20
Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Destina-se exclusivamente a administração única.

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995
Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis multidose contém 87 microgramas de folitropina alfa* (equivalente a 1200 UI), de forma a fornecer 77 microgramas (equivalente a 1050 UI) em 1,75 ml. Cada ml da solução reconstituída contém 600 UI.

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

Excipiente com efeito conhecido

A solução reconstituída contém 9,45 ml de álcool benzílico por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Aspetto do pó: pélite liofilizado de cor branca.

Aspetto do solvente: solução límpida incolor.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriônica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

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

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

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriônica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

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

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento, ver secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez

- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

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

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

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

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações性uais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

Solvente contendo álcool benzílico

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

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia que contém o solvente para a reconstituição contém látex (borracha seca natural), o qual pode causar reações alérgicas graves.

Está disponível uma apresentação (GONAL-f75 UI pó e solvente para solução injetável) sem álcool benzílico e látex, para o caso de hipersensibilidade a estes excipientes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénese e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e, conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 91 a 111

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

Álcool benzílico

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/95/001/021

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Excipiente com efeito conhecido

A solução reconstituída contém 9,45 ml de álcool benzílico por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Aspetto do pó: pélite liofilizado de cor branca.

Aspetto do solvente: solução límpida incolor.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriónica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

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

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

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriônica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

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

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento, ver secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez

- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

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

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

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

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

Solvente contendo álcool benzílico

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

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia que contém o solvente para a reconstituição contém látex (borracha seca natural), o qual pode causar reações alérgicas graves.

Está disponível uma apresentação (GONAL-f75 UI pó e solvente para solução injetável) sem álcool benzílico e látex, para o caso de hipersensibilidade a estes excipientes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénese e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e, conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 91 a 111

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

Álcool benzílico

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/95/001/031

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia multidose contém 150 UI (equivalente a 11 microgramas) de folitropina alfa* em 0,24 ml de solução.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,7 a 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatozoogênese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriônica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

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

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

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidez, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural,

hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reacções de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reacções anafiláticas e choque

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénesis e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e,

conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 9 a 11 l

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poloxâmero 188

Sacarose

Metionina

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Metacresol

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C, por um período máximo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C, durante um único período de até 3 meses. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado nesses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,24 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver as “Instruções de utilização”.

Antes da administração subcutânea e se a caneta pré-cheia for mantida refrigerada, deve deixar-se a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes de injetar para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente. A caneta não pode ser aquecida num micro-ondas ou com outro dispositivo de aquecimento.

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

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

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/95/001/036

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia multidose contém 300 UI (equivalente a 22 microgramas) de folitropina alfa* em 0,48 ml de solução.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,7 a 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriônica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovária (OHSS)

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

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

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidez, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural,

hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reacções de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reacções anafiláticas e choque

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénesis e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e,

conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 9 a 11 l

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poloxâmero 188

Sacarose

Metionina

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Metacresol

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C, por um período máximo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C, durante um único período de até 3 meses. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado nesses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,48 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver as “Instruções de utilização”.

Antes da administração subcutânea e se a caneta pré-cheia for mantida refrigerada, deve deixar-se a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes de injetar para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente. A caneta não pode ser aquecida num micro-ondas ou com outro dispositivo de aquecimento.

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

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

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/95/001/033

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia multidose contém 450 UI (equivalente a 33 microgramas) de folitropina alfa* em 0,72 ml de solução.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,7 a 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatozoogênese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriônica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

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

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

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidez, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural,

hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reacções de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reacções anafiláticas e choque

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénesis e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e,

conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 9 a 11 l

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poloxâmero 188

Sacarose

Metionina

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Metacresol

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C, por um período máximo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C, durante um único período de até 3 meses. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado nesses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,72 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver as “Instruções de utilização”.

Antes da administração subcutânea e se a caneta pré-cheia for mantida refrigerada, deve deixar-se a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes de injetar para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente. A caneta não pode ser aquecida num micro-ondas ou com outro dispositivo de aquecimento.

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

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

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/95/001/034

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia multidose contém 900 UI (equivalente a 66 microgramas) de folitropina alfa* em 1,44 ml de solução.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.

Solução límpida incolor.

O pH da solução é 6,7 a 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em mulheres adultas

- Anovulação (incluindo a síndrome do ovário poliquístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Estimulação do desenvolvimento multifolicular em mulheres nas quais se pretende uma superovulação, submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), tais como fertilização *in vitro* (FIV), transferência intrafallopiana de gâmetas e transferência intrafallopiana de zigotos.
- GONAL-f em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH) é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH.

Em homens adultos

- GONAL-f é indicado na estimulação da espermatogénese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito ou adquirido em associação terapêutica com gonadotropina coriônica humana (hCG).

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

A avaliação clínica de GONAL-f indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e para minimizar o risco de hiperestimulação ovárica não pretendida. Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

Mulheres com anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico)

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

Nos ensaios clínicos de registo, o regime posológico habitualmente usado iniciava-se com administrações diárias de 75 UI a 150 UI de FSH e ia sendo aumentado de preferência em 37,5, ou 75 UI com 7 ou, de preferência, 14 dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada de forma gradual (a) para menos de 75 UI por dia, caso se preveja uma resposta ovárica excessiva em termos do número de folículos com base no perfil clínico da doente (idade, índice de massa corporal, reserva ovárica); ou (b) acima de 75 UI até um máximo de 150 UI por dia caso se preveja uma baixa resposta ovárica.

A resposta da doente deve ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios.

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 225 UI de FSH.

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

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotropina coriónica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

Nos ensaios clínicos de registo, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 UI a 225 UI de GONAL-f, com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da doente, tais como marcadores da reserva ovárica, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovárica anterior à estimulação ovárica.

Dose inicial

Caso seja de prever uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia. Por outro lado, caso seja de prever uma resposta ovárica excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta da doente deve continuar a ser monitorizada atentamente através da determinação do tamanho e do número dos folículos através de ecografia e/ou secreção de estrogénios até que seja alcançado um desenvolvimento folicular adequado.

GONAL-f pode ser administrado em monoterapia ou, para prevenir a luteinização prematura, em associação com um agonista ou antagonista da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH).

Ajustes da dose

Se a doente não responder adequadamente (resposta ovárica baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico. Em casos de resposta baixa, a dose diária não deve exceder 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovárica ótima, uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f para a indução da maturação folicular final.

Mulheres com insuficiência grave de LH e de FSH

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH, o objetivo da terapêutica com GONAL-f, em associação com uma preparação de hormona luteinizante (LH), é promover o desenvolvimento folicular seguido de maturação final após a administração de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com lutropina alfa. Se a doente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrogénios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

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

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5000 UI até 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f e de lutropina alfa. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do médico em relação ao caso clínico.

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

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

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

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

Populações especiais

Idosos

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

Disfunção hepática ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- tumores do hipotálamo ou da hipófise
- hipertrofia ou quistos ováricos não relacionados com doença do ovário poliquístico e de origem desconhecida
- hemorragias ginecológicas de origem desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

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

- insuficiência ovárica primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- insuficiência testicular primária

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

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

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

Porfiria

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

Tratamento na mulher

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

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

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

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

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (OHSS)

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

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

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovárico com gravidez, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural,

hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovárica ou acontecimentos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquémico ou enfarte do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário poliquístico, doses mais elevadas de gonadotropinas exógenas, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente e episódios anteriores de OHSS, um grande número de folículos ováricos em desenvolvimento e um grande número de ovócitos obtidos em ciclos de procriação medicamente assistida (PMA).

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

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovárica, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a doente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar num caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as doentes devem ser seguidas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

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

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

Gravidez múltipla

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

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

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

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

Perda de gravidez

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

Gravidez ectópica

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

Neoplasias do sistema reprodutor

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

Malformações congénitas

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

Acontecimentos tromboembólicos

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

Tratamento no homem

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

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

Teor em sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Não se observou qualquer efeito teratogénico em estudos em animais (ver secção 5.3). Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico de GONAL-f.

Amamentação

GONAL-f não é indicado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tratamento em mulheres

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reacções de hipersensibilidade ligeiras a graves incluindo reacções anafiláticas e choque

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Doenças gastrointestinais

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Quistos ováricos

Frequentes: OHSS ligeira ou moderada (incluindo sintomatologia associada)

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

Raros: Complicação de OHSS grave

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Tratamento em homens

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Ginecomastia, varicocelo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Incremento ponderal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

A hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são secretadas pela hipófise anterior em resposta à GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. A FSH estimula o desenvolvimento de folículos ováricos nas células da granulosa, enquanto que a ação da LH está envolvida no desenvolvimento folicular, na esteroidogénesis e na maturação.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de inibina e de estradiol (E2) aumentam após a administração de r-hFSH, com uma indução subsequente do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis de inibina sérica é rápido e pode ser observado logo no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto que os níveis de E2 demoram mais tempo, só se observando um aumento a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar cerca de 4 a 5 dias após a administração diária da dose de r-hFSH e,

conforme a resposta da doente, o efeito máximo é atingido cerca de 10 dias após o início da administração de r-hFSH.

Eficácia e segurança clínicas na mulher

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

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

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas no homem

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética entre a folitropina alfa e a lutropina alfa quando administradas simultaneamente.

Distribuição

Após administração intravenosa, a folitropina alfa distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma semivida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semivida terminal de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado estacionário (“steady state”) situa-se no intervalo de 9 a 11 l

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de 66% e a semivida terminal aparente situa-se no intervalo de 24 a 59 horas. Foi demonstrada proporcionalidade da dose até 900 UI após administração subcutânea. Após administração repetida, a folitropina alfa triplica a acumulação, atingindo o estado estacionário (“steady state”) em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de folitropina alfa é excretada na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poloxâmero 188

Sacarose

Metionina

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Metacresol

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C, por um período máximo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C, durante um único período de até 3 meses. O medicamento deve ser eliminado caso não tenha sido utilizado nesses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,44 ml de solução injetável em cartuchos de 3 ml (vidro Tipo I) com um êmbolo (borracha de halobutilo) e uma cápsula de fecho de alumínio com uma borracha preta embutida.

Embalagem com uma caneta pré-cheia e 16 agulhas para serem utilizadas com a caneta para administração da injeção.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver as “Instruções de utilização”.

Antes da administração subcutânea e se a caneta pré-cheia for mantida refrigerada, deve deixar-se a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes de injetar para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente. A caneta não pode ser aquecida num micro-ondas ou com outro dispositivo de aquecimento.

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

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

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solução injetável em caneta pré-cheia não foi concebido para permitir a remoção do cartucho.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/95/001/035

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

Data da primeira autorização: 20 de outubro de 1995

Data da última renovação: 20 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle del'Ouriettaz
1170 Aubonne
Suíça

ou

Merck S.L.
C/Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Espanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1, 5, 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 1, 5, 10 SERINGAS PRÉ-CHEIAS DE GONAL-f 75 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 75 UI pó e solvente para solução injetável
folitropina alfa

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, metionina, polissorbato 20, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) e hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

Solvente para solução injetável: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.
1 seringa pré-cheia de 1 ml de solvente.

5 frascos para injetáveis de pó para solução injetável.
5 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente.

10 frascos para injetáveis de pó para solução injetável.
10 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Eliminar a solução não utilizada.

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

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

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

EU/1/95/001/025 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável
1 seringa pré-cheia de solvente

EU/1/95/001/026 5 frascos para injetáveis de pó para solução injetável
5 seringas pré-cheias de solvente

EU/1/95/001/027 10 frascos para injetáveis de pó para solução injetável
10 seringas pré-cheias de solvente

13. NÚMERO DO LOTE

Lote
Lote do solvente

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gonal-f 75 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE GONAL-f 75 UI

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

GONAL-f 75 UI pó para solução injetável

folitropina alfa

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

75 UI

6. OUTROS

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

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE SOLVENTE DE GONAL-f 75 UI

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

Solvente para pó para solução injetável para GONAL-f
água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml/seringa pré-cheia

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 SERINGA PRÉ-CHEIA DE GONAL-f
1050 UI/1,75 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pó e solvente para solução injetável
folitropina alfa

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

Cada frasco para injetáveis multidose contém 87 microgramas de folitropina alfa equivalente a 1200 UI. Cada ml da solução reconstituída contém 600 UI.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) e hidróxido de sódio (para ajuste de pH).
Solvente para solução injetável: água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%.
A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém látex.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.
1 seringa pré-cheia de 2 ml de solvente.
15 seringas descartáveis graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para injeções múltiplas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A seringa pré-cheia de solvente fornecida só deve ser utilizada para a reconstituição.
A solução reconstituída no frasco para injetáveis deve ser utilizada por um só doente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Eliminar a solução não utilizada após 28 dias.

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

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

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

EU/1/95/001/021 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável
 1 seringa pré-cheia de solvente
 15 seringas descartáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote
Lote do solvente

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15 INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16 INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gonal-f 1050 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pó para solução injetável
folitropina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. DATA DA RECONSTITUIÇÃO

Data:

5. NÚMERO DO LOTE

Lote

6. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1200 UI/frasco para injetáveis

7. OUTROS

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

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

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

Solvente para utilização com o GONAL-f 1050 UI/1,75 ml
água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml/seringa pré-cheia

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 SERINGA PRÉ-CHEIA DE GONAL-f
450 UI/0,75 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pó e solvente para solução injetável
folitropina alfa

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH) e hidróxido de sódio (para ajuste de pH).
Solvente para solução injetável: água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%.
A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém látex.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.
1 seringa pré-cheia de 1 ml de solvente.
6 seringas descartáveis graduadas em unidades de FSH para a administração da injeção.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para injeções múltiplas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A seringa pré-cheia de solvente fornecida só deve ser utilizada para a reconstituição.
A solução reconstituída no frasco para injetáveis deve ser utilizada por um só doente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Eliminar a solução não utilizada após 28 dias.

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

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

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

EU/1/95/001/031 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável
 1 seringa pré-cheia de solvente
 6 seringas descartáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote
Lote do solvente

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gonal-f 450 ui

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE GONAL-F 450 UI/0,75 ML

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

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

folitropina alfa

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. DATA DA RECONSTITUIÇÃO

Data:

5. NÚMERO DO LOTE

Lote

6. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

600 UI/frasco para injetáveis

7. OUTROS

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

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

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

Solvente para utilização com GONAL-f 450 UI/0,75 ml
água para preparações injetáveis, álcool benzílico a 0,9%

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml/seringa pré-cheia

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA DE GONAL-f 150 UI/0,24 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solução injetável em caneta pré-cheia
folitropina alfa

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

Cada caneta pré-cheia multidose contém 150 UI (equivalente a 11 microgramas) de folitropina alfa em 0,24 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

1 caneta pré-cheia multidose

4 agulhas de injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C por um período máximo de 28 dias.

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

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

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

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

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

EU/1/95/001/036 solução injetável em caneta pré-cheia
4 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gonal-f 150 ui/0,24 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DA CANETA DE GONAL-F 150 UI/0,24 ML

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

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solução injetável em caneta pré-cheia
foltropina alfa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 UI/0,24 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA DE GONAL-f 300 UI/0,48 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solução injetável em caneta pré-cheia folitropina alfa.

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

Cada caneta pré-cheia multidose contém 300 UI (equivalente a 22 microgramas) de folitropina alfa em 0,48 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

1 caneta pré-cheia multidose

8 agulhas de injeção.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C por um período máximo de 28 dias.

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

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

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

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

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

EU/1/95/001/033 solução injetável em caneta pré-cheia
8 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gonal-f 300 ui/0,48 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DA CANETA DE GONAL-F 300 UI/0,48 ML

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

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solução injetável em caneta pré-cheia
folitropina alfa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 UI/0,48 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA DE GONAL-f 450 UI/0,72 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solução injetável em caneta pré-cheia
folitropina alfa

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

Cada caneta pré-cheia multidose contém 450 UI (equivalente a 33 microgramas) de folitropina alfa em 0,72 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

1 caneta pré-cheia multidose

12 agulhas de injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C por um período máximo de 28 dias.

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

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

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

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

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

EU/1/95/001/034 solução injetável em caneta pré-cheia
12 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gonal-f 450 ui/0,72 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DA CANETA DE GONAL-f 450 UI/0,72 ML

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

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solução injetável em caneta pré-cheia
foltropina alfa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

450 UI/0,72 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA DE GONAL-f 900 UI/1,44 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solução injetável em caneta pré-cheia
folitropina alfa

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

Cada caneta pré-cheia multidose contém 900 UI (equivalente a 66 microgramas) de folitropina alfa em 1,44 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

1 caneta pré-cheia multidose

16 agulhas de injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que depois deste período de tempo deverá ser rejeitado.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser conservado entre 2°C e 25°C por um período máximo de 28 dias.

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

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

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

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

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

EU/1/95/001/035 solução injetável em caneta pré-cheia
16 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gonal-f 900 ui/1,44 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DA CANETA DE GONAL-f 900 UI/1,44 ML

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

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solução injetável em caneta pré-cheia
foltropina alfa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Prazo de validade após a primeira utilização: 28 dias.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

900 UI/1,44 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 75 UI pó e solvente para solução injetável folitropina alfa

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

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

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL-f

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

O que é GONAL-f

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

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

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

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriônica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

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

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

Não utilize GONAL-f

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

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

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

Informe imediatamente o seu médico se:

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

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

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

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

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

Gravidez múltipla

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

Aborto espontâneo

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

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

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

Homens com demasiada FSH no sangue

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

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

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

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

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

GONAL-f contém sódio

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

3. Como utilizar GONAL-f

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

Utilização deste medicamento

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

Que dose deve utilizar

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

Mulheres

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

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

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

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação

intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

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

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

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

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

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

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

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

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

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

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

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

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

Outros efeitos indesejáveis em homens

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

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

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

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

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

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

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

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

O medicamento deve ser administrado imediatamente após a preparação.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

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

Qual o aspetto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

COMO PREPARAR E UTILIZAR O PÓ E O SOLVENTE DE GONAL-f

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

1. Lave as mãos e arranje uma área limpa

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

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

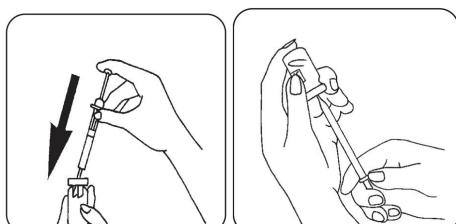
- 1 seringa pré-cheia com solvente (o líquido límpido)
- 1 frasco para injetáveis contendo GONAL-f (o pó branco)
- 1 agulha para a preparação
- 1 agulha fina para a injeção sob a pele

Não incluído na embalagem:

- 2 compressas com álcool
- 1 recipiente para objetos cortantes

3. Preparação da solução

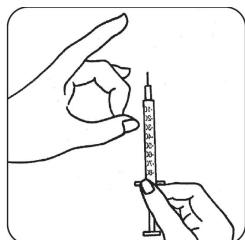
- Retire as cápsulas de fecho protetoras do frasco para injetáveis de pó e da seringa pré-cheia.
- Introduza a agulha para a preparação na seringa pré-cheia. Coloque-a no frasco para injetáveis de pó e injete lentamente todo o solvente. Rode suavemente sem retirar a seringa. Não agite.
- Certifique-se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



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

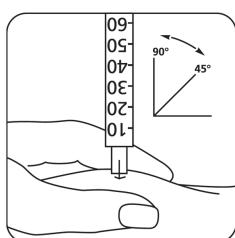
4. Preparação da seringa para a injeção

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



5. Injeção da dose

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



6. Após a injeção

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 1050 UL/1,75 ml pó e solvente para solução injetável folitropina alfa

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

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

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL-f

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

O que é GONAL-f

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

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

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

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriónica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

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

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

Não utilize GONAL-f

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

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

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

Informe imediatamente o seu médico se:

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

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

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

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

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

Gravidez múltipla

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

Aborto espontâneo

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

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

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

Homens com demasiada FSH no sangue

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

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

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

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

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

GONAL-f contém sódio, álcool benzílico e látex

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

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

A proteção da agulha da seringa pré-cheia que contém o solvente para a reconstituição contém látex (borracha seca natural), o qual pode causar reações alérgicas graves.

Está disponível uma apresentação (GONAL-f75 UI pó e solvente para solução injetável) sem álcool benzílico e látex, para o caso de alergia a estes componentes.

3. Como utilizar GONAL-f

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

Utilização deste medicamento

- GONAL-f destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A solução preparada pode ser utilizada para várias injeções.
- A primeira injeção de GONAL-f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve injetar GONAL-f, antes que possa injetar-se a si próprio.
- Se administrar GONAL-f a si própria, leia e siga atentamente as instruções que se encontram no fim deste folheto sobre “Como preparar e utilizar o pó e a solução de GONAL-f”.

Que dose deve utilizar

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

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

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

Mulheres

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

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

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

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

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

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

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

- A dose habitual de GONAL-f é de 150 UI juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.

- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vómitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

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

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

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

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

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

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

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

Outros efeitos indesejáveis em homens

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

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

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

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

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

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

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

Antes da reconstituição não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

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

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pó não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção. GONAL-f 1050 UI/1,75 ml pó não deve ser misturado com outras apresentações de GONAL-f no mesmo frasco para injetáveis ou seringa.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

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

Qual o aspetto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

COMO PREPARAR E UTILIZAR O PÓ E O SOLVENTE DE GONAL-f

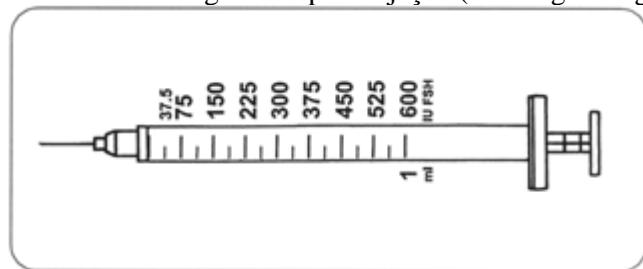
- Esta secção diz-lhe como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL-f.
- Antes de começar a preparação, leia primeiro estas instruções completamente.
- Autoadministre a injeção à mesma hora todos os dias.

1. Lave as mãos e arranje uma área limpa

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

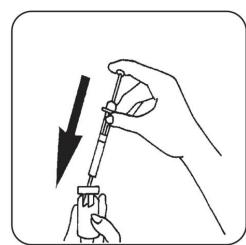
2. Reúna tudo o que vai necessitar e disponha-os sobre a superfície:

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



3. Preparação da solução

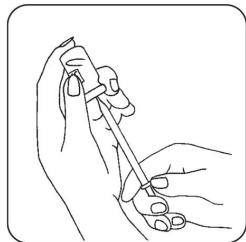
- Retire as cápsulas de fecho protetoras do frasco para injetáveis do pó e da seringa pré-cheia de solvente.
- Pegue na seringa pré-cheia, introduza a agulha no frasco para injetáveis do pó e injete lentamente todo o solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
- Retire a seringa do frasco para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



4. Preparação da seringa para a injeção

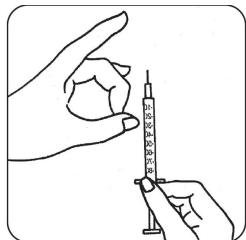
- Rode suavemente o frasco para injetáveis de GONAL-f preparado no passo 3, não agite. Verifique que a solução está límpida e não contém partículas.
- Pegue na seringa para a administração da injeção e encha-a de ar puxando o êmbolo até à dose correta em Unidades Internacionais (UI de FSH).

- Introduza a agulha no frasco para injetáveis, vire o frasco para injetáveis de cima para baixo e injete o ar no frasco.
- Extraia a dose prescrita de GONAL-f para a seringa para administração da injeção premindo o êmbolo até este atingir a dose correta em UI de FSH.



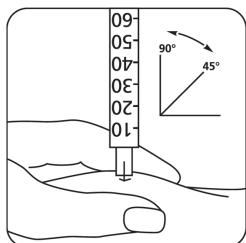
5. Remoção de bolhas de ar

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



6. Injeção da dose

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



7. Após a injeção

- Assim que tenha terminado a injeção, elimine imediatamente todas as seringas utilizadas de forma segura, de preferência no recipiente para objetos cortantes.

- Conserve o frasco para injetáveis de vidro com a solução preparada num local seguro. Pode necessitar novamente dela. A solução preparada destina-se a ser utilizada apenas por si e não deve ser administrada a outros doentes.
- Para as injeções seguintes com a solução preparada de GONAL-f, repita os passos 4 a 7.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pó e solvente para solução injetável folitropina alfa

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

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

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL-f

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

O que é GONAL-f

GONAL-f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “hormona folículo-estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

- para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
- juntamente com outro medicamento denominado “lutropina alfa” (“hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres cujo organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
- para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos baseados em técnicas de procriação medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafalopiana de gâmetas” ou “transferência intrafalopiana de zigotos”.

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriônica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

Não utilize GONAL-f

- se tem alergia à hormona folículo-estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
- se é **uma mulher**:
 - com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
 - com hemorragia vaginal não explicada.
 - com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
 - com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
- se é **um homem**:
 - com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL-f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vômitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL-f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém gonadotrofina coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL-f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL-f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão, ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorarem com o tratamento com GONAL-f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL-f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL-f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Se utilizar GONAL-f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar GONAL-f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL-f para produzir folículos.

Gravidez e amamentação

Não utilize GONAL-f se está grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

GONAL-f contém sódio, álcool benzílico e látex

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Quando preparado com o solvente fornecido, este medicamento contém 1,23 mg de álcool benzílico por cada 75 UI, o que é equivalente a 9,45 mg/ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

A proteção da agulha da seringa pré-cheia que contém o solvente para a reconstituição contém látex (borracha seca natural), o qual pode causar reações alérgicas graves.

Está disponível uma apresentação (GONAL-f75 UI pó e solvente para solução injetável) sem álcool benzílico e látex, para o caso de alergia a estes componentes.

3. Como utilizar GONAL-f

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização deste medicamento

- GONAL-f destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A solução preparada pode ser utilizada para várias injeções.
- A primeira injeção de GONAL-f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve injetar GONAL-f, antes que possa injetar-se a si próprio.
- Se administrar GONAL-f a si própria, leia e siga atentamente as instruções que se encontram no fim deste folheto sobre “Como preparar e utilizar o pó e a solução de GONAL-f”.

Que dose deve utilizar

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI), de acordo com a graduação das seringas de administração fornecidas na embalagem.

Se utilizar outra seringa, que indique mililitros (ml) em vez de UI, pode consultar a quantidade correta para a injeção em ml na tabela abaixo:

Dose a injetar (UI)	Volume a injetar (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Mulheres

Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL-f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

- A dose habitual de GONAL-f é de 150 UI juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.

- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL-f. No entanto, é de prever a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”).

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vómitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL-f.

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
- Dores de cabeça
- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Outros efeitos indesejáveis em homens

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
- Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da reconstituição não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize GONAL-f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Uma vez preparada, a solução pode ser conservada durante um máximo de 28 dias.

- Escreva no frasco para injetáveis de GONAL-f o dia em que preparou a solução.
- Não conservar acima de 25°C. Não congelar.
- Conservar no recipiente de origem para proteger da luz.
- Não utilize qualquer solução de GONAL-f que tenha sido deixada no frasco para injetáveis durante mais de 28 dias.

No fim do tratamento, a solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

GONAL-f 450 UI/0,75 ml pó não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção. GONAL-f 450 UI/0,75 ml pó não deve ser misturado com outras apresentações de GONAL-f no mesmo frasco para injetáveis ou seringa.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

- A substância ativa é folitropina alfa.
- Cada frasco para injetáveis contém 600 UI de folitropina alfa.
- Após a reconstituição, existem 450 UI (33 microgramas) de folitropina alfa em cada 0,75 ml de solução, o que significa que existem 600 UI (44 microgramas) em cada mililitro de solução.
- Os outros componentes são sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, assim como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio para ajuste de pH.
- O solvente contém água para preparações injetáveis e álcool benzílico.

Qual o aspetto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

- GONAL-f é apresentado sob a forma de pó e solvente que são utilizados para preparar uma solução injetável.
- O pó um pélete branco acondicionado num frasco para injetáveis de vidro.
- O solvente é um líquido límpido incolor acondicionado numa seringa pré-cheia, contendo 1 ml.
- GONAL-f é fornecido em embalagens de 1 frasco para injetáveis de pó, 1 seringa pré-cheia de solvente e 6 seringas descartáveis graduadas em Unidades Internacionais (UI de FSH) para a administração da injeção.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

COMO PREPARAR E UTILIZAR O PÓ E O SOLVENTE DE GONAL-f

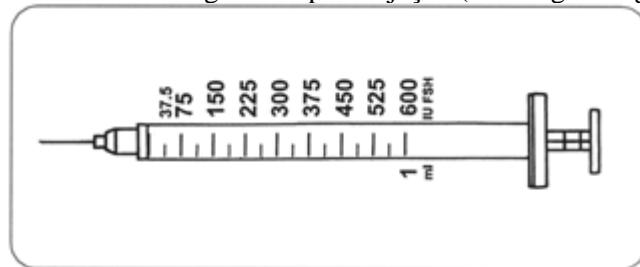
- Esta secção diz-lhe como preparar e utilizar o pó e o solvente de GONAL-f.
- Antes de começar a preparação, leia primeiro estas instruções completamente.
- Autoadministre a injeção à mesma hora todos os dias.

1. Lave as mãos e arranje uma área limpa

- É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.
- Um bom local é uma mesa ou bancada da cozinha que estejam limpas.

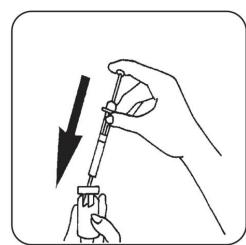
2. Reúna tudo o que vai necessitar e disponha-os sobre a superfície:

- 2 compressas com álcool
- A seringa pré-cheia com solvente (o líquido límpido)
- O frasco para injetáveis contendo GONAL-f (o pó branco)
- Uma seringa vazia para injeção (ver a figura seguinte)



3. Preparação da solução

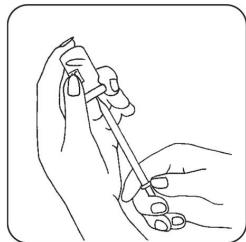
- Retire as cápsulas de fecho protetoras do frasco para injetáveis do pó e da seringa pré-cheia de solvente.
- Pegue na seringa pré-cheia, introduza a agulha no frasco para injetáveis do pó e injete lentamente todo o solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.
- Retire a seringa do frasco para injetáveis e deite-a fora (ponha a cápsula de fecho protetora para evitar ferimentos).
- Este frasco para injetáveis contém várias doses de GONAL-f. Terá de o conservar durante vários dias e retirar apenas a dose prescrita em cada dia.



4. Preparação da seringa para a injeção

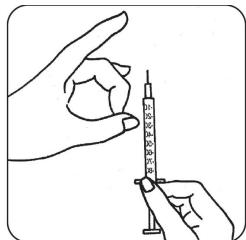
- Rode suavemente o frasco para injetáveis de GONAL-f preparado no passo 3, não agite. Verifique que a solução está límpida e não contém partículas.
- Pegue na seringa para a administração da injeção e encha-a de ar puxando o êmbolo até à dose correta em Unidades Internacionais (UI de FSH).

- Introduza a agulha no frasco para injetáveis, vire o frasco para injetáveis de cima para baixo e injete o ar no frasco.
- Extraia a dose prescrita de GONAL-f para a seringa para administração da injeção premindo o êmbolo até este atingir a dose correta em UI de FSH.



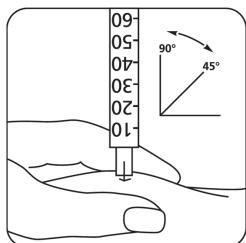
5. Remoção de bolhas de ar

- Se vir bolhas de ar na seringa, segure na seringa com a agulha virada para cima e bata suavemente na seringa até todas as bolhas de ar se juntarem no topo. Prima o êmbolo para expulsar todas as bolhas de ar.



6. Injeção da dose

- Injete imediatamente a solução: o seu médico ou enfermeiro já lhe indicaram qual a zona onde dar a injeção (por exemplo, barriga, parte da frente da coxa). Para reduzir ao mínimo a irritação da pele selecione uma zona diferente todos os dias.
- Limpe a zona da pele escolhida com a compressa embebida em álcool com um movimento circular.
- Aperte firmemente a pele entre o polegar e o indicador e espete a agulha com um ângulo de 45° a 90° com um movimento com se fosse lançar um dardo.
- Injete por baixo da pele premindo lentamente o êmbolo, conforme lhe ensinaram. Não injete diretamente numa veia. Demore o tempo que necessitar para injetar toda a solução.
- Retire imediatamente a agulha e limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool, usando um movimento circular.



7. Após a injeção

- Assim que tenha terminado a injeção, elimine imediatamente todas as seringas utilizadas de forma segura, de preferência no recipiente para objetos cortantes.

- Conserve o frasco para injetáveis de vidro com a solução preparada num local seguro. Pode necessitar novamente dela. A solução preparada destina-se a ser utilizada apenas por si e não deve ser administrada a outros doentes.
- Para as injeções seguintes com a solução preparada de GONAL-f, repita os passos 4 a 7.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 150 UI/0,24 ml solução injetável em caneta pré-cheia folitropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções de utilização

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado

O que é GONAL-f

GONAL-f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “hormona folículo-estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

- para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
- juntamente com outro medicamento denominado “lutropina alfa” (“hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres cujo organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
- para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de procriação medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafallopiana de gâmetas” ou “transferência intrafallopiana de zigotos”.

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriônica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

Não utilize GONAL-f

- se tem alergia à hormona folículo-estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
- se é **uma mulher**:
 - com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
 - com hemorragia vaginal não explicada.
 - com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
 - com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
- se é **um homem**:
 - com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL-f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vômitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL-f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém gonadotrofina coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL-f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL-f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorarem com o tratamento com GONAL-f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL-f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL-f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Se utilizar GONAL-f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar GONAL-f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL-f para produzir folículos.

Gravidez e amamentação

Não utilize GONAL-f se está grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

GONAL-f contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar GONAL-f

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização deste medicamento

- GONAL-f destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A caneta pré-cheia pode ser utilizada para várias injeções.
- A primeira injeção de GONAL-f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve utilizar a caneta pré-cheia de GONAL-f para injetar o medicamento.
- Se administrar GONAL-f a si própria, leia e siga atentamente as “Instruções de utilização”.

Que dose deve utilizar

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

Mulheres

Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação

intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL-f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

- A dose habitual de GONAL-f é de 150 UI juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL-f. No entanto, é de prever a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”).

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL-f.

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
- Dores de cabeça
- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Outros efeitos indesejáveis em homens

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
- Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do cartucho ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que deverá ser rejeitado dentro desses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Não utilize GONAL-f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Uma vez aberta, a caneta deve ser conservada entre 2 C e 25°C por um período máximo de 28 dias. Não utilize medicamento não utilizado que reste na sua caneta pré-cheia após 28 dias.

No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

- A substância ativa é folitropina alfa.
- Cada caneta pré-cheia com um cartucho multidose contém 150 UI (11 microgramas) de folitropina alfa em 0,24 ml de solução.
- Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, metacresol, assim como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio para ajuste de pH, e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

- GONAL-f é apresentado sob a forma de um líquido límpido, incolor, para injeção em caneta pré-cheia.
- É fornecido em embalagens com 1 caneta pré-cheia e 4 agulhas descartáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL-f 150 UI/0,24 ml

Solução injetável em caneta pré-cheia
Folitropina alfa

Informação importante sobre a caneta pré-cheia de GONAL-f

- Leia as instruções de utilização e o folheto informativo antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f.
- Siga sempre todas as instruções de utilização e a formação fornecida pelo seu prestador de cuidados de saúde uma vez que estas podem ser diferentes da sua experiência anterior. Esta informação permitirá prevenir um tratamento incorreto ou uma infecção causada por picada de agulha ou uma lesão com vidro partido.
- A caneta pré-cheia de GONAL-f destina-se apenas a injeção subcutânea.
- Utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f apenas se o seu prestador de cuidados de saúde lhe tiver dado formação para a utilizar corretamente.
- O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á de quantas canetas pré-cheias de GONAL-f irá necessitar para concluir o seu tratamento.
- Administre a injeção a si própria à mesma hora todos os dias.
- Os números apresentados na **Janela de Informação da Dose** representam o número de Unidades Internacionais, ou UI, e indicam a dose de folitropina alfa. O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á quantas UI de folitropina alfa tem de injetar por dia.
- Os números visualizados na **Janela de Informação da Dose** ajudam-na a:

- a. Marcar a dose que foi prescrita para si (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificar se realizou uma injeção completa (Figura 2).



Fig. 2

- c. Ler a dose que resta para ser injetada com uma segunda caneta (Figura 3).



Fig. 3

- Retire a agulha da caneta imediatamente a seguir a cada injeção.

Não reutilize as agulhas.

Não partilhe a caneta e/ou as agulhas com outra pessoa.

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Como utilizar o seu diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

No fim das instruções de utilização é incluído um diário de tratamentos. Utilize o diário de tratamentos para registar a quantidade injetada. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

- Registe o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e o volume da sua caneta (coluna 4).
- Registe a dose prescrita (coluna 5).
- Verifique se marcou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).
- Depois da injeção, leia o número apresentado na **Janela de Informação da Dose**.

- Confirme que recebe uma injeção completa (coluna 7) ou registe o número apresentado na **Janela de Informação da Dose** se for diferente de “0” (coluna 8).
- Quando necessário, injete-se utilizando a segunda caneta, marcando a dose restante escrita na secção “Quantidade a regular para a segunda injeção” (coluna 8).
- Registe esta dose restante na secção “**Quantidade preparada para injetar**” (coluna 6) na linha seguinte.

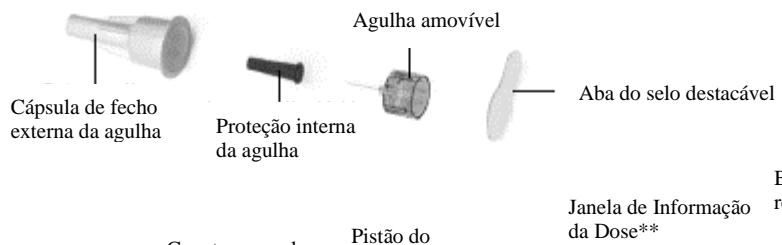
A utilização do seu diário de tratamentos para registar a(s) sua(s) injeção(ões) diária(s) permite-lhe verificar se administrou a dose prescrita completa, todos os dias.

Um exemplo de um diário de tratamentos:

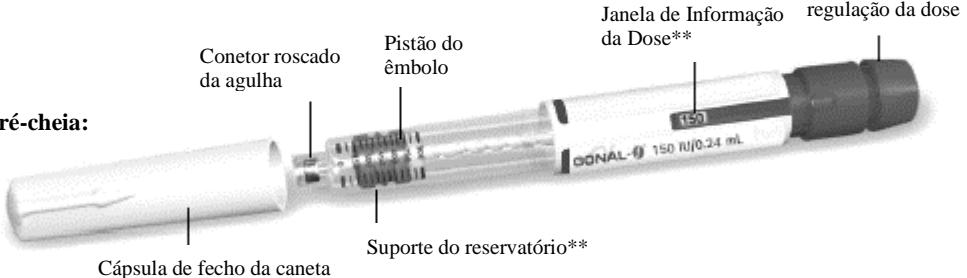
1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 150 UI/0,24 mL	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de Informação da Dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	
#1	10/06	07:00	150 UI	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#2	11/06	07:00	150 UI	100	100	<input type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input checked="" type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidade 50 utilizando uma caneta nova
#2	11/06	07:00	150 UI	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Familiarize-se com a sua caneta pré-cheia de GONAL-f

A sua agulha*:



A sua caneta pré-cheia:



*Apenas para efeitos ilustrativos. As agulhas fornecidas podem ter um aspeto ligeiramente diferente

Os números na **Janela de Informação da Dose e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI) de medicamento.

Passo 1 Reunir todos os materiais

- 1.1 Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes da utilização para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.

Não utilize um micro-ondas ou outro dispositivo de aquecimento para aquecer a caneta.

- 1.2 Prepare uma área limpa e uma superfície plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

- 1.3 Também irá necessitar de (não incluído na embalagem):

- Compressas embebidas em álcool e recipiente para objetos cortantes (Figura 4).

- 1.4 Lave as mãos com água e sabão e deixe-as secar bem (Figura 5).

- 1.5 Utilize as mãos para retirar a caneta pré-cheia de GONAL-f da embalagem.

Não utilize objetos para retirar a caneta; a utilização de objetos pode danificar a caneta.

- 1.6 Verifique se o nome indicado na caneta pré-cheia é GONAL-f.

- 1.7 Verifique o prazo de validade indicado no rótulo da caneta pré-cheia (Figura 6).

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se o prazo de validade tiver expirado ou se a caneta pré-cheia não indicar o nome GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Passo 2 Preparação para a injeção

- 2.1 Retire a cápsula de fecho da caneta (Figura 7).

- 2.2 Verifique se o medicamento está límpido, incolor e não contém partículas.

Não utilize a caneta pré-cheia se o medicamento estiver descolorado ou turvo, uma vez que tal poderá causar uma infecção.

- 2.3 Confirme que a Janela de Informação da Dose está regulada para “0” (Figura 8).

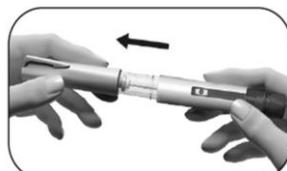


Fig. 7

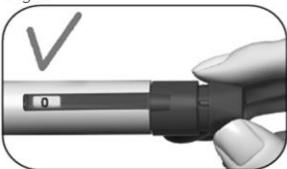


Fig. 8

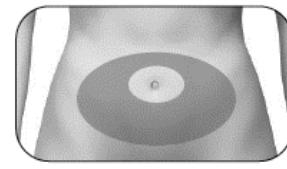


Fig. 9

Escolha o local da sua injeção:

- 2.4 O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe os locais de injeção que podem ser utilizados na área da barriga (Figura 9). Para minimizar a irritação da pele, selecione um local de injeção diferente todos os dias.

- 2.5 Limpe a pele do local de injeção com uma compressa embebida em álcool.

Não toque nem cubra a pele limpa.

Passo 3 Colocação da agulha

Importante: certifique-se sempre que utiliza uma agulha nova para cada injeção. A reutilização de agulhas pode provocar infecção.

- 3.1 Pegue numa agulha nova. Utilize apenas as agulhas de “utilização única” fornecidas.
- 3.2 Certifique-se de que a cápsula de fecho externa da agulha não está danificada.
- 3.3 Segure com firmeza na cápsula de fecho externa da agulha.
- 3.4 Verifique se o selo destacável da cápsula de fecho externa da agulha não está danificado ou solto e se o prazo de validade não expirou (Figura 10).
- 3.5 Remova o selo destacável (Figura 11).

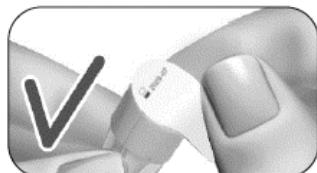


Fig. 10

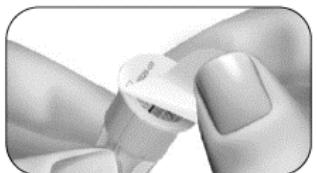


Fig. 11

Não utilize a agulha se estiver danificada, com prazo de validade expirado ou se a cápsula de fecho externa ou o selo destacável estiverem danificados ou soltos. A utilização de agulhas com prazo de validade expirado ou agulhas com selo destacável ou cápsula de fecho externa danificados pode provocar infecção. Deite-a fora num recipiente para eliminação de objetos cortantes e pegue numa agulha nova.

- 3.6 Enrosque a cápsula de fecho externa da agulha na ponta roscada da caneta pré-cheia de GONAL-f até sentir uma ligeira resistência (Figura 12).



Fig. 12

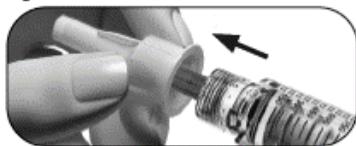


Fig. 13

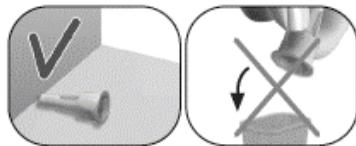


Fig. 14

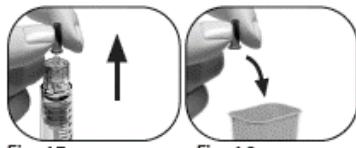


Fig. 15

Não aperte demasiadamente a agulha, porque poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

- 3.7 Remova a cápsula de fecho externa da agulha puxando-a cuidadosamente (Figura 13).

3.8 Ponha-a de lado para ser utilizada mais tarde (Figura 14).

Não deite fora a cápsula de fecho externa da agulha, esta evitará lesões por picadas de agulhas e infecção ao retirar a agulha da caneta pré-cheia.

- 3.9 Segure na caneta pré-cheia de GONAL-f com a agulha virada para cima (Figura 15).

- 3.10 Remova cuidadosamente e elimine a proteção interna (Figura 16).

Não torne a tapar a agulha com a proteção interna, uma vez que pode provocar lesão por picada de agulhas e infecção.

- 3.11 Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha (Figura 17).

Se	Então
Utilizar uma caneta nova	Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha. <ul style="list-style-type: none"> • Se observar uma gota pequena, passe para o Passo 4 Regulação da dose. • Se não observar uma gota pequena na ponta da agulha, ou na sua proximidade, siga as instruções da secção seguinte para remover o ar do sistema.
Reutilizar uma caneta	NÃO é necessário verificar a presença de uma gota de líquido. Passe diretamente para o Passo 4 Regulação da dose .

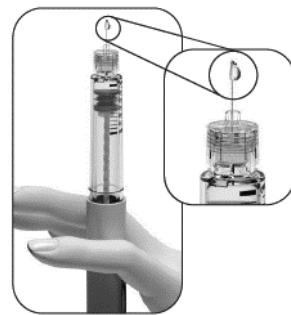


Fig. 17

Se não observar uma gota ou gotas pequenas de líquido na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na primeira vez em que utiliza uma caneta nova:

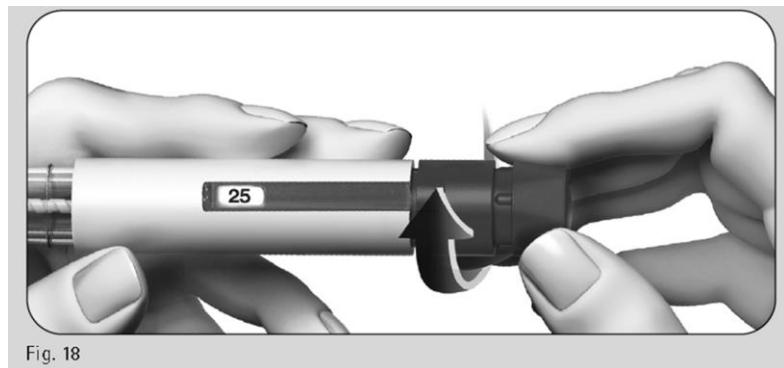
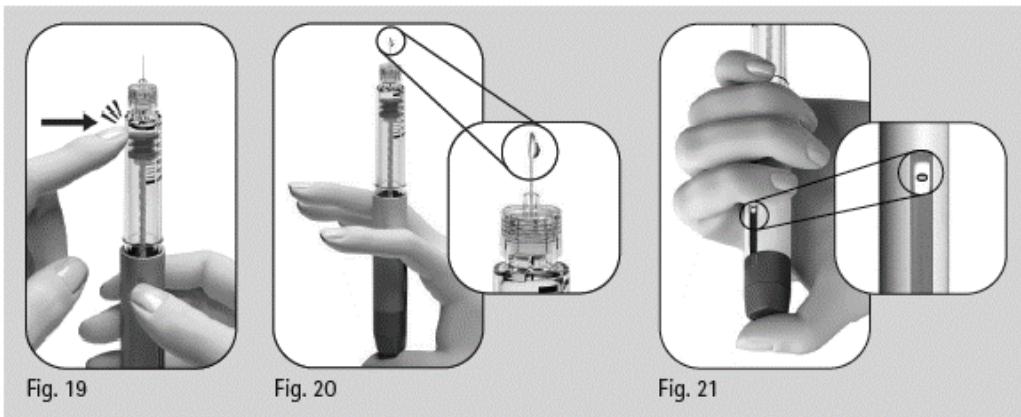


Fig. 18

1. Rode lentamente o botão de regulação da dose para a frente até **que indique "25"** na **Janela de Informação da Dose** (Figura 18).
 - Pode rodar o botão da dose para trás se passar a marcação "25".



2. Segure na caneta com a agulha virada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Figura 19).
4. Prima **completamente** o botão de regulação da dose. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Figura 20).
5. Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta a marcação "0" (Figura 21).
6. Passe para o **Passo 4 Regulação da dose**.

Se não aparecer uma pequena gota de líquido, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

Passo 4 Regulação da dose

Nota: A caneta de GONAL-f contém 150 UI de foltropina alfa. A regulação máxima de uma dose única de 150 UI na caneta é de 150 UI. A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

4.1 Rode o botão de regulação da dose até a dose prevista ser visualizada na Janela de Informação da Dose.

- Exemplo: se a sua dose é de “150 UI”, confirme que a **Janela de Informação da Dose** apresenta “150” (Figura 22). A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

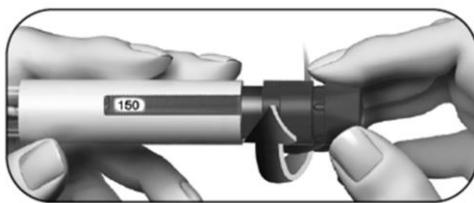


Fig. 22

- Rode o botão de regulação da dose **para a frente** para aumentar (Figura 22).

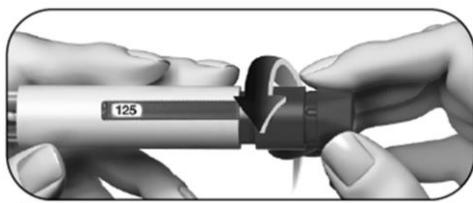


Fig. 23

- Pode rodar o botão de regulação da dose **para trás** se passar a marcação da dose pretendida (Figura 23).

4.2 Verifique se a Janela de Informação da Dose apresenta a dose completa que lhe foi prescrita antes de seguir para o passo seguinte.

Passo 5 Injeção da dose

Importante: injete a dose de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde.

5.1 Introduza lenta e completamente a agulha na pele (Figura 24).

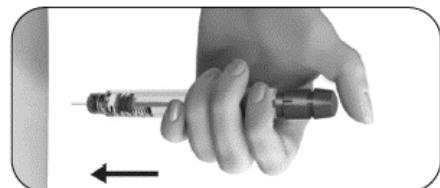


Fig. 24

5.2 Coloque o seu polegar no centro do botão de regulação da dose. Prima lenta e completamente o botão de regulação da dose e mantenha-o premido para administrar a dose completa (Figura 25).

Nota: quanto maior a dose, mais tempo demorará a injeção.

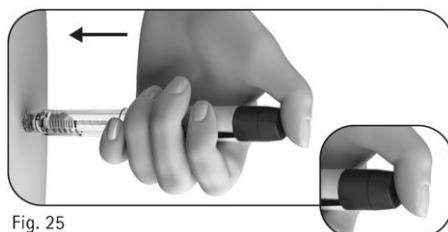


Fig. 25

5.3 Mantenha o botão da dose premido durante, no mínimo, 5 segundos antes de remover a agulha da pele (Figura 26).

- O número da dose indicado na **Janela de Informação da Dose** voltará novamente para “0”.
- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **mantendo o botão de regulação da dose premido** (Figura 27).

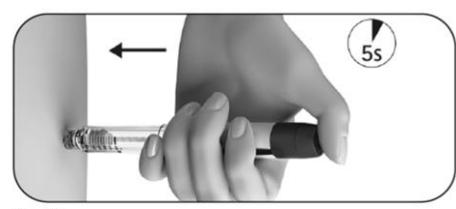


Fig. 26

- Quando a agulha estiver fora da pele, liberte o botão de regulação da dose.

Não liberte o botão de regulação da dose até ter removido a agulha da pele.

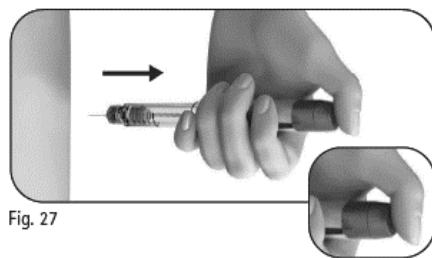


Fig. 27

Passo 6 Remoção da agulha depois de cada injeção

- 6.1 Coloque a cápsula de fecho externa da agulha numa superfície plana.
- 6.2 Segure com firmeza na caneta pré-cheia de GONAL-f com uma mão e introduza a agulha na cápsula de fecho externa (Figura 28).
- 6.3 Continue a premir a agulha com a cápsula de fecho contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (Figura 29).
- 6.4 Segure firmemente na cápsula de fecho externa e desenrosque a agulha rodando-a no sentido oposto (Figura 30).
- 6.5 Elimine a agulha usada com segurança num recipiente para objetos cortantes (Figura 31). Manuseie a agulha com cuidado para evitar lesionar-se com a agulha.

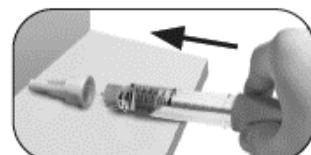


Fig. 28

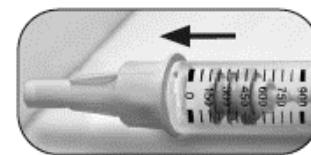


Fig. 29



Fig. 31

Não reutilize nem partilhe uma agulha usada.

Passo 7 Após a injeção

- 7.1 Verifique se administrou uma injeção completa:
 - Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta o número “0” (Figura 32).

Se a **Janela de Informação da Dose** indicar “0”, significa que injetou a dose completa.

Se a **Janela de Informação da Dose** apresentar um número **superior a “0”**, significa que a caneta pré-cheia de GONAL-f está vazia. Não recebeu a dose completa prescrita e tem de seguir o passo 7.2 abaixo.



Fig. 32

- 7.2 Complete uma injeção parcial (apenas quando necessário):
 - A **Janela de Informação da Dose** indicará a quantidade que falta e que necessita de injetar utilizando uma caneta nova. No exemplo apresentado, a



Fig. 33

quantidade em falta é de “50” UI
(Figura 33).

- Para completar a dose com uma segunda caneta, repita os Passos 1 a 8.

Passo 8 Conservação da caneta pré-cheia de GONAL-f

8.1 Volte a colocar a cápsula de fecho na caneta para evitar infecções (Figura 34).

8.2 Conserve a caneta com a cápsula de fecho colocada num local seguro e conforme indicado no folheto informativo.

8.3 Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde como fazer para a eliminar.

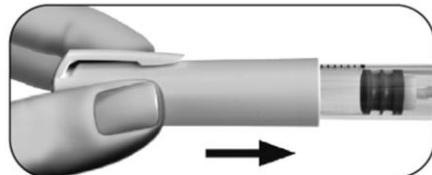


Fig. 34

Não conserve a caneta com a agulha colocada, pois tal poderá causar infecções.

Não reutilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Contacte o seu prestador de cuidados de saúde se tiver dúvidas.

Diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 150 UI/0,24 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de informação da dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova -	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	
	/	:	150 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova	

Estas Instruções de Utilização foram revistas pela última vez em: {MM/AAAA}.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 300 UI/0,48 ml solução injetável em caneta pré-cheia folitropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções de utilização

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado

O que é GONAL-f

GONAL-f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “hormona folículo-estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

- para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
- juntamente com outro medicamento denominado “lutropina alfa” (“hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres cujo organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
- para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de procriação medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafallopiana de gâmetas” ou “transferência intrafallopiana de zigotos”.

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriônica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

Não utilize GONAL-f

- se tem alergia à hormona folículo-estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
- se é **uma mulher**:
 - com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
 - com hemorragia vaginal não explicada.
 - com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
 - com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
- se é **um homem**:
 - com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL-f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vômitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL-f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém gonadotrofina coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL-f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL-f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorarem com o tratamento com GONAL-f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL-f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL-f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Se utilizar GONAL-f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar GONAL-f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL-f para produzir folículos.

Gravidez e amamentação

Não utilize GONAL-f se está grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

GONAL-f contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar GONAL-f

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização deste medicamento

- GONAL-f destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A caneta pré-cheia pode ser utilizada para várias injeções.
- A primeira injeção de GONAL-f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve utilizar a caneta pré-cheia de GONAL-f para injetar o medicamento.
- Se administrar GONAL-f a si própria, leia e siga atentamente as “Instruções de utilização”.

Que dose deve utilizar

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

Mulheres

Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação

intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL-f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

- A dose habitual de GONAL-f é de 150 UI juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL-f. No entanto, é de prever a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”).

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL-f.

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
- Dores de cabeça
- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Outros efeitos indesejáveis em homens

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
- Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do cartucho ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que deverá ser rejeitado dentro desses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Não utilize GONAL-f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Uma vez aberta, a caneta deve ser conservada entre 2 C e 25°C por um período máximo de 28 dias. Não utilize medicamento não utilizado que reste na sua caneta pré-cheia após 28 dias.

No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

- A substância ativa é folitropina alfa.
- Cada caneta pré-cheia com um cartucho multidose contém 300 UI (22 microgramas) de folitropina alfa em 0,48 ml de solução.
- Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, metacresol, assim como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio para ajuste de pH, e água para preparações injetáveis.

Qual o aspecto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

- GONAL-f é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré-cheia.
- É fornecido em embalagens com 1 caneta pré-cheia e 8 agulhas descartáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL-f 300 UI/0,48 ml Solução injetável em caneta pré-cheia Folitropina alfa

Informação importante sobre a caneta pré-cheia de GONAL-f

- Leia as instruções de utilização e o folheto informativo antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f.
- Siga sempre todas as instruções de utilização e a formação fornecida pelo seu prestador de cuidados de saúde uma vez que estas podem ser diferentes da sua experiência anterior. Esta informação permitirá prevenir um tratamento incorreto ou uma infecção causada por picada de agulha ou uma lesão com vidro partido.
- A caneta pré-cheia de GONAL-f destina-se apenas a injeção subcutânea.
- Utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f apenas se o seu prestador de cuidados de saúde lhe tiver dado formação para a utilizar corretamente.
- O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á de quantas canetas pré-cheias de GONAL-f irá necessitar para concluir o seu tratamento.
- Administre a injeção a si própria à mesma hora todos os dias.
- Os números apresentados na **Janela de Informação da Dose** representam o número de Unidades Internacionais, ou UI, e indicam a dose de folitropina alfa. O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á quantas UI de folitropina alfa tem de injetar por dia.
- Os números visualizados na **Janela de Informação da Dose** ajudam-na a:

- a. Marcar a dose que foi prescrita para si (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificar se realizou uma injeção completa (Figura 2).



Fig. 2

- c. Ler a dose que resta para ser injetada com uma segunda caneta (Figura 3).



Fig. 3

- Retire a agulha da caneta imediatamente a seguir a cada injeção.

Não reutilize as agulhas.

Não partilhe a caneta e/ou as agulhas com outra pessoa.

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Como utilizar o seu diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

No fim das instruções de utilização é incluído um diário de tratamentos. Utilize o diário de tratamentos para registar a quantidade injetada. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

- Registe o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e o volume da sua caneta (coluna 4).
- Registe a dose prescrita (coluna 5).
- Verifique se marcou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).
- Depois da injeção, leia o número apresentado na **Janela de Informação da Dose**.

- Confirme que recebe uma injeção completa (coluna 7) ou registe o número apresentado na **Janela de Informação da Dose** se for diferente de “0” (coluna 8).
- Quando necessário, injete-se utilizando a segunda caneta, marcando a dose restante escrita na secção “Quantidade a regular para a segunda injeção” (coluna 8).
- Registe esta dose restante na secção “**Quantidade preparada para injetar**” (coluna 6) na linha seguinte.

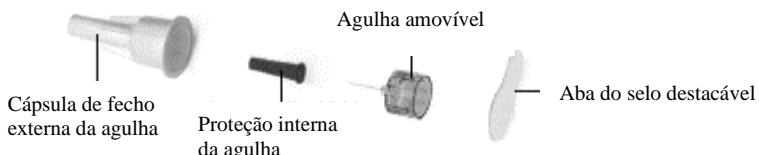
A utilização do seu diário de tratamentos para registar a(s) sua(s) injeção(ões) diária(s) permite-lhe verificar se administrou a dose prescrita completa, todos os dias.

Um exemplo de um diário de tratamentos:

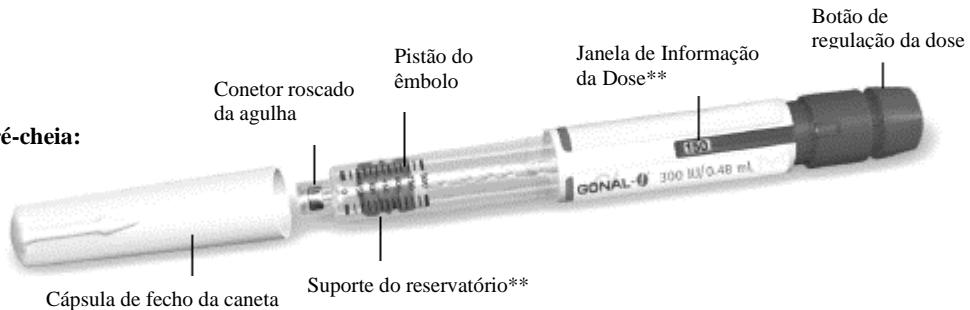
1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 300 UI/0,48 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de Informação da Dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	
#1	10/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#2	11/06	07:00	300 UI	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#3	12/06	07:00	300 UI	125	125	<input type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input checked="" type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidade 75 utilizando uma caneta nova
#3	12/06	07:00	300 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Familiarize-se com a sua caneta pré-cheia de GONAL-f

A sua agulha*:



A sua caneta pré-cheia:



*Apenas para efeitos ilustrativos. As agulhas fornecidas podem ter um aspeto ligeiramente diferente.

Os números na **Janela de Informação da Dose e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI) de medicamento.

Passo 1 Reunir todos os materiais

- 1.1 Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes da utilização para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.

Não utilize um micro-ondas ou outro dispositivo de aquecimento para aquecer a caneta.

- 1.2 Prepare uma área limpa e uma superfície plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

- 1.3 Também irá necessitar de (não incluído na embalagem):

- Compressas embebidas em álcool e recipiente para objetos cortantes (Figura 4).

- 1.4 Lave as mãos com água e sabão e deixe-as secar bem (Figura 5).

- 1.5 Utilize as mãos para retirar a caneta pré-cheia de GONAL-f da embalagem.

Não utilize objetos para retirar a caneta; a utilização de objetos pode danificar a caneta.

- 1.6 Verifique se o nome indicado na caneta pré-cheia é GONAL-f.

- 1.7 Verifique o prazo de validade indicado no rótulo da caneta pré-cheia (Figura 6).

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se o prazo de validade tiver expirado ou se a caneta pré-cheia não indicar o nome GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Passo 2 Preparação para a injeção

- 2.1 Retire a cápsula de fecho da caneta (Figura 7).

- 2.2 Verifique se o medicamento está límpido, incolor e não contém partículas.

Não utilize a caneta pré-cheia se o medicamento estiver descolorado ou turvo, uma vez que tal poderá causar uma infecção.

- 2.3 Confirme que a Janela de Informação da Dose está regulada para “0” (Figura 8).

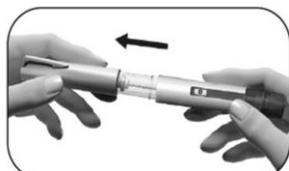


Fig. 7

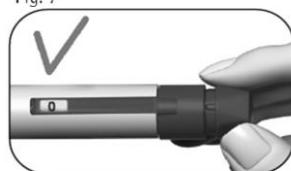


Fig. 8

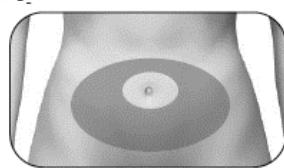


Fig. 9

Escolha o local da sua injeção:

- 2.4 O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe os locais de injeção que podem ser utilizados na área da barriga (Figura 9). Para minimizar a irritação da pele, selecione um local de injeção diferente todos os dias.

- 2.5 Limpe a pele do local de injeção com uma compressa embebida em álcool.

Não toque nem cubra a pele limpa.

Passo 3 Colocação da agulha

Importante: certifique-se sempre que utiliza uma agulha nova para cada injeção. A reutilização de agulhas pode provocar infecção.

- 3.1 Pegue numa agulha nova. Utilize apenas as agulhas de “utilização única” fornecidas.
- 3.2 Certifique-se de que a cápsula de fecho externa da agulha não está danificada.
- 3.3 Segure com firmeza na cápsula de fecho externa da agulha.
- 3.4 Verifique se o selo destacável da cápsula de fecho externa da agulha não está danificado ou solto e se o prazo de validade não expirou (Figura 10).
- 3.5 Remova o selo destacável (Figura 11).

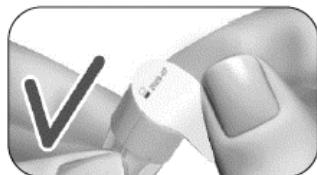


Fig. 10

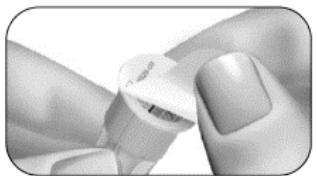


Fig. 11

Não utilize a agulha se estiver danificada, com prazo de validade expirado ou se a cápsula de fecho externa ou o selo destacável estiverem danificados ou soltos. A utilização de agulhas com prazo de validade expirado ou agulhas com selo destacável ou cápsula de fecho externa danificados pode provocar infecção. Deite-a fora num recipiente para eliminação de objetos cortantes e pegue numa agulha nova.

- 3.6 Enrosque a cápsula de fecho externa da agulha na ponta roscada da caneta pré-cheia de GONAL-f até sentir uma ligeira resistência (Figura 12).



Fig. 12

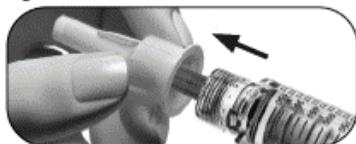


Fig. 13



Fig. 14

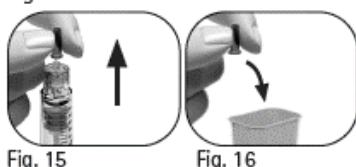


Fig. 15



Fig. 16

Não aperte demasiadamente a agulha, porque poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

- 3.7 Remova a cápsula de fecho externa da agulha puxando-a cuidadosamente (Figura 13).

3.8 Ponha-a de lado para ser utilizada mais tarde (Figura 14).

Não deite fora a cápsula de fecho externa da agulha, esta evitará lesões por picadas de agulhas e infecção ao retirar a agulha da caneta pré-cheia.

- 3.9 Segure na caneta pré-cheia de GONAL-f com a agulha virada para cima (Figura 15).

- 3.10 Remova cuidadosamente e elimine a proteção interna (Figura 16).

Não torne a tapar a agulha com a proteção interna, uma vez que pode provocar lesão por picada de agulhas e infecção.

- 3.11 Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha (Figura 17).

Se	Então
Utilizar uma caneta nova	Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha. <ul style="list-style-type: none"> • Se observar uma gota pequena, passe para o Passo 4 Regulação da dose. • Se não observar uma gota pequena na ponta da agulha, ou na sua proximidade, siga as instruções da secção seguinte para remover o ar do sistema.
Reutilizar uma caneta	NÃO é necessário verificar a presença de uma gota de líquido. Passe diretamente para o Passo 4 Regulação da dose .

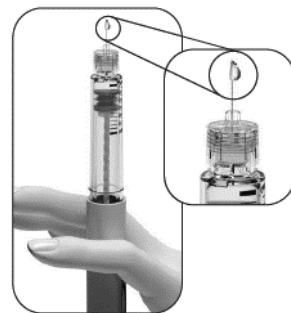


Fig. 17

Se não observar uma gota ou gotas pequenas de líquido na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na primeira vez em que utiliza uma caneta nova:

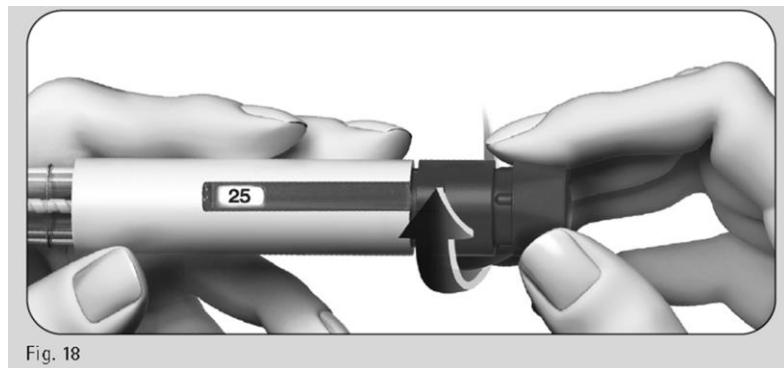
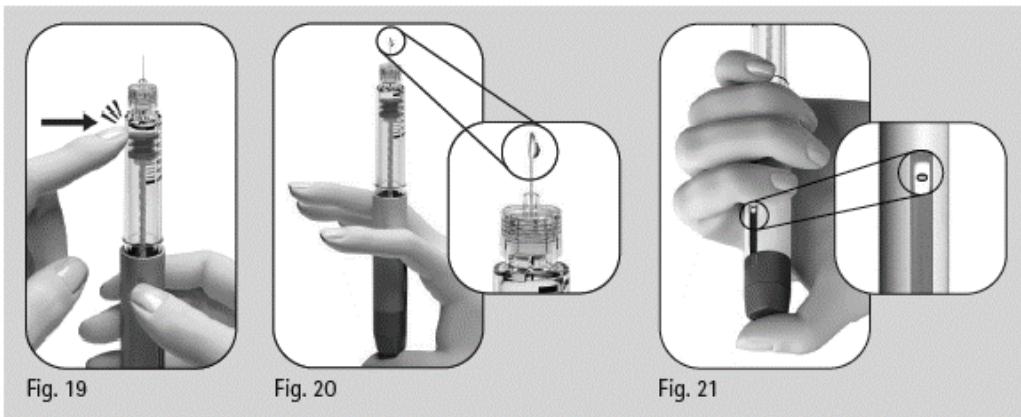


Fig. 18

1. Rode lentamente o botão de regulação da dose para a frente até **que indique "25"** na **Janela de Informação da Dose** (Figura 18).
 - Pode rodar o botão da dose para trás se passar a marcação "25".



2. Segure na caneta com a agulha virada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Figura 19).
4. Prima **completamente** o botão de regulação da dose. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Figura 20).
5. Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta a marcação "0" (Figura 21).
6. Passe para o **Passo 4 Regulação da dose**.

Se não aparecer uma pequena gota de líquido, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

Passo 4 Regulação da dose

Nota: A caneta de GONAL-f contém 300 UI de foltropina alfa. A regulação máxima de uma dose única de 300 UI na caneta é de 300 UI. A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

4.1 Rode o botão de regulação da dose até a dose prevista ser visualizada na Janela de Informação da Dose.

- Exemplo: se a sua dose é de “150 UI”, confirme que a **Janela de Informação da Dose** apresenta “150” (Figura 22). A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

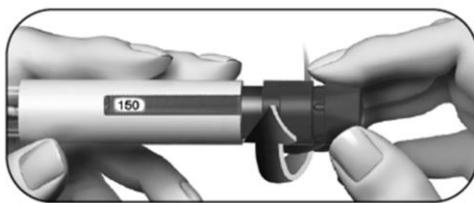


Fig. 22

- Rode o botão de regulação da dose **para a frente** para aumentar (Figura 22).

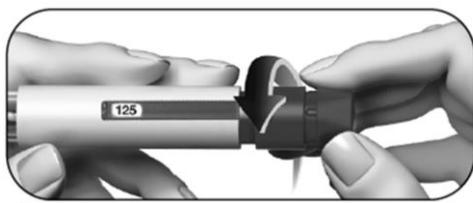


Fig. 23

- Pode rodar o botão de regulação da dose **para trás** se passar a marcação da dose pretendida (Figura 23).

4.2 Verifique se a Janela de Informação da Dose apresenta a dose completa que lhe foi prescrita antes de seguir para o passo seguinte.

Passo 5 Injeção da dose

Importante: injete a dose de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde.

5.1 Introduza lenta e completamente a agulha na pele (Figura 24).

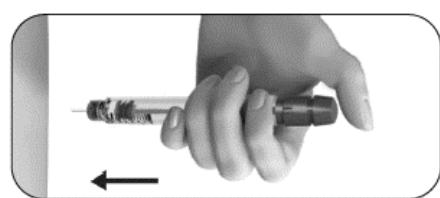


Fig. 24

5.2 Coloque o seu polegar no centro do botão de regulação da dose. Prima lenta e completamente o botão de regulação da dose e mantenha-o premido para administrar a dose completa (Figura 25).

Nota: quanto maior a dose, mais tempo demorará a injeção.

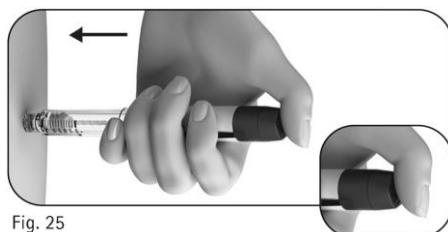


Fig. 25

5.3 Mantenha o botão da dose premido durante, no mínimo, 5 segundos antes de remover a agulha da pele (Figura 26).

- O número da dose indicado na **Janela de Informação da Dose** voltará novamente para “0”.
- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **mantendo o botão de regulação da dose premido** (Figura 27).

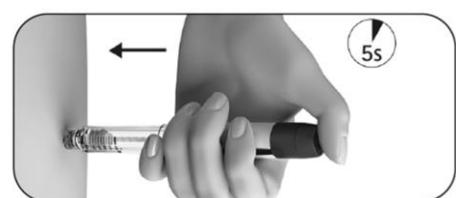


Fig. 26

- Quando a agulha estiver fora da pele, liberte o botão de regulação da dose.

Não liberte o botão de regulação da dose até ter removido a agulha da pele.

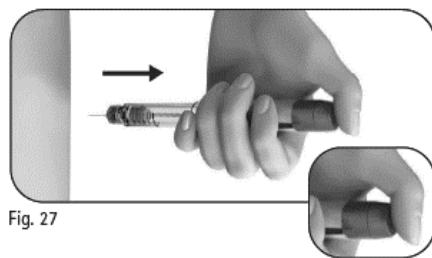


Fig. 27

Passo 6 Remoção da agulha depois de cada injeção

- 6.1 Coloque a cápsula de fecho externa da agulha numa superfície plana.
- 6.2 Segure com firmeza na caneta pré-cheia de GONAL-f com uma mão e introduza a agulha na cápsula de fecho externa (Figura 28).
- 6.3 Continue a premir a agulha com a cápsula de fecho contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (Figura 29).
- 6.4 Segure firmemente na cápsula de fecho externa e desenrosque a agulha rodando-a no sentido oposto (Figura 30).
- 6.5 Elimine a agulha usada com segurança num recipiente para objetos cortantes (Figura 31). Manuseie a agulha com cuidado para evitar lesionar-se com a agulha.

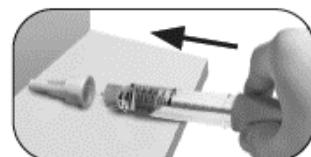


Fig. 28

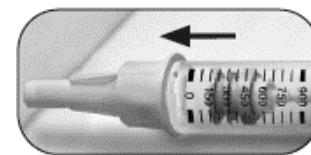


Fig. 29



Fig. 30

Fig. 31

Não reutilize nem partilhe uma agulha usada.

Passo 7 Após a injeção

- 7.1 Verifique se administrou uma injeção completa:
 - Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta o número “0” (Figura 32).

Se a **Janela de Informação da Dose** indicar “0”, significa que injetou a dose completa.

Se a **Janela de Informação da Dose** apresentar um número **superior a “0”**, significa que a caneta pré-cheia de GONAL-f está vazia. Não recebeu a dose completa prescrita e tem de seguir o passo 7.2 abaixo.



Fig. 32

- 7.2 Complete uma injeção parcial (apenas quando necessário):
 - A **Janela de Informação da Dose** indicará a quantidade que falta e que necessita de injetar utilizando uma caneta nova. No exemplo apresentado, a



Fig. 33

quantidade em falta é de “50” UI
(Figura 33).

- Para completar a dose com uma segunda caneta, repita os Passos 1 a 8.

Passo 8 Conservação da caneta pré-cheia de GONAL-f

8.1 Volte a colocar a cápsula de fecho na caneta para evitar infecções (Figura 34).

8.2 Conserve a caneta com a cápsula de fecho colocada num local seguro e conforme indicado no folheto informativo.

8.3 Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde como fazer para a eliminar.

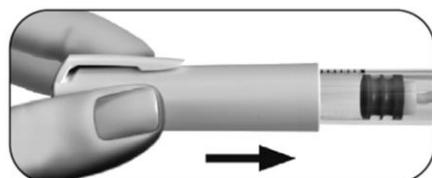


Fig. 34

Não conserve a caneta com a agulha colocada, pois tal poderá causar infecções.

Não reutilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Contacte o seu prestador de cuidados de saúde se tiver dúvidas.

Diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 300 UI/0.48 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de informação da dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	.
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova -
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	300 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Estas Instruções de Utilização foram revistas pela última vez em: {MM/AAAA}.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 450 UI/0,72 ml solução injetável em caneta pré-cheia folitropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções de utilização

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado

O que é GONAL-f

GONAL-f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “hormona folículo-estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

- para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
- juntamente com outro medicamento denominado “lutropina alfa” (“hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres cujo organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
- para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de procriação medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafallopiana de gâmetas” ou “transferência intrafallopiana de zigotos”.

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriónica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

Não utilize GONAL-f

- se tem alergia à hormona folículo-estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
- se é **uma mulher**:
 - com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
 - com hemorragia vaginal não explicada.
 - com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
 - com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
- se é **um homem**:
 - com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL-f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vômitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL-f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém gonadotrofina coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL-f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL-f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorarem com o tratamento com GONAL-f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL-f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL-f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Se utilizar GONAL-f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar GONAL-f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL-f para produzir folículos.

Gravidez e amamentação

Não utilize GONAL-f se está grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

GONAL-f contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar GONAL-f

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização deste medicamento

- GONAL-f destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A caneta pré-cheia pode ser utilizada para várias injeções.
- A primeira injeção de GONAL-f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve utilizar a caneta pré-cheia de GONAL-f para injetar o medicamento.
- Se administrar GONAL-f a si própria, leia e siga atentamente as “Instruções de utilização”.

Que dose deve utilizar

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

Mulheres

Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação

intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL-f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

- A dose habitual de GONAL-f é de 150 UI juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL-f. No entanto, é de prever a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”).

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL-f.

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
- Dores de cabeça
- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Outros efeitos indesejáveis em homens

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
- Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do cartucho ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que deverá ser rejeitado dentro desses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Não utilize GONAL-f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Uma vez aberta, a caneta deve ser conservada entre 2 C e 25°C por um período máximo de 28 dias. Não utilize medicamento não utilizado que reste na sua caneta pré-cheia após 28 dias.

No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

- A substância ativa é folitropina alfa.
- Cada caneta pré-cheia com um cartucho multidose contém 450 UI (33 microgramas) de folitropina alfa em 0,72 ml de solução.
- Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, metacresol, assim como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio para ajuste de pH, e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

- GONAL-f é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré-cheia.
- É fornecido em embalagens com 1 caneta pré-cheia e 12 agulhas descartáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL-f 450 UI/0,72 ml Solução injetável em caneta pré-cheia Folitropina alfa

Informação importante sobre a caneta pré-cheia de GONAL-f

- Leia as instruções de utilização e o folheto informativo antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f.
- Siga sempre todas as instruções de utilização e a formação fornecida pelo seu prestador de cuidados de saúde uma vez que estas podem ser diferentes da sua experiência anterior. Esta informação permitirá prevenir um tratamento incorreto ou uma infecção causada por picada de agulha ou uma lesão com vidro partido.
- A caneta pré-cheia de GONAL-f destina-se apenas a injeção subcutânea.
- Utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f apenas se o seu prestador de cuidados de saúde lhe tiver dado formação para a utilizar corretamente.
- O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á de quantas canetas pré-cheias de GONAL-f irá necessitar para concluir o seu tratamento.
- Administre a injeção a si própria à mesma hora todos os dias.
- Os números apresentados na **Janela de Informação da Dose** representam o número de Unidades Internacionais, ou UI, e indicam a dose de folitropina alfa. O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á quantas UI de folitropina alfa tem de injetar por dia.
- Os números visualizados na **Janela de Informação da Dose** ajudam-na a:

- a. Marcar a dose que foi prescrita para si (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificar se realizou uma injeção completa (Figura 2).



Fig. 2

- c. Ler a dose que resta para ser injetada com uma segunda caneta (Figura 3).



Fig. 3

- Retire a agulha da caneta imediatamente a seguir a cada injeção.

Não reutilize as agulhas.

Não partilhe a caneta e/ou as agulhas com outra pessoa.

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Como utilizar o seu diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

No fim das instruções de utilização é incluído um diário de tratamentos. Utilize o diário de tratamentos para registar a quantidade injetada. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

- Registe o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e o volume da sua caneta (coluna 4).
- Registe a dose prescrita (coluna 5).
- Verifique se marcou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).
- Depois da injeção, leia o número apresentado na **Janela de Informação da Dose**.

- Confirme que recebe uma injeção completa (coluna 7) ou registe o número apresentado na **Janela de Informação da Dose** se for diferente de “0” (coluna 8).
- Quando necessário, injete-se utilizando a segunda caneta, marcando a dose restante escrita na secção “Quantidade a regular para a segunda injeção” (coluna 8).
- Registe esta dose restante na secção “**Quantidade preparada para injetar**” (coluna 6) na linha seguinte.

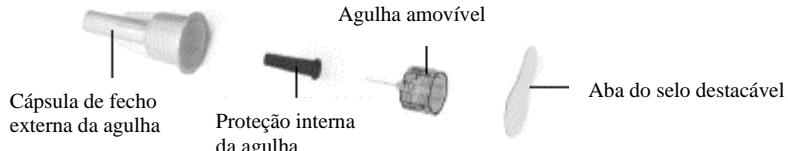
A utilização do seu diário de tratamentos para registar a(s) sua(s) injeção(ões) diária(s) permite-lhe verificar se administrou a dose prescrita completa, todos os dias.

Um exemplo de um diário de tratamentos:

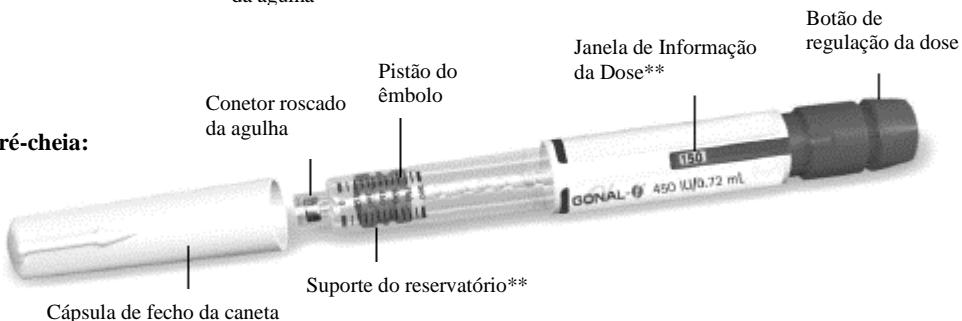
1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 450 UI/0.72 mL	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de Informação da Dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	
#1	10/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#2	11/06	07:00	450 UI	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#3	12/06	07:00	450 UI	175	175	<input type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input checked="" type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidade 75 utilizando uma caneta nova
#3	12/06	07:00	450 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> se “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de “0”, necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Familiarize-se com a sua caneta pré-cheia de GONAL-f

A sua agulha*:



A sua caneta pré-cheia:



*Apenas para efeitos ilustrativos. As agulhas fornecidas podem ter um aspeto ligeiramente diferente

Os números na **Janela de Informação da Dose e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI) de medicamento.

Passo 1 Reunir todos os materiais

- 1.1 Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes da utilização para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.

Não utilize um micro-ondas ou outro dispositivo de aquecimento para aquecer a caneta.

- 1.2 Prepare uma área limpa e uma superfície plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

- 1.3 Também irá necessitar de (não incluído na embalagem):

- Compressas embebidas em álcool e recipiente para objetos cortantes (Figura 4).

- 1.4 Lave as mãos com água e sabão e deixe-as secar bem (Figura 5).

- 1.5 Utilize as mãos para retirar a caneta pré-cheia de GONAL-f da embalagem.

Não utilize objetos para retirar a caneta; a utilização de objetos pode danificar a caneta.

- 1.6 Verifique se o nome indicado na caneta pré-cheia é GONAL-f.

- 1.7 Verifique o prazo de validade indicado no rótulo da caneta pré-cheia (Figura 6).

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se o prazo de validade tiver expirado ou se a caneta pré-cheia não indicar o nome GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Passo 2 Preparação para a injeção

- 2.1 Retire a cápsula de fecho da caneta (Figura 7).

- 2.2 Verifique se o medicamento está límpido, incolor e não contém partículas.

Não utilize a caneta pré-cheia se o medicamento estiver descolorado ou turvo, uma vez que tal poderá causar uma infecção.

- 2.3 Confirme que a Janela de Informação da Dose está regulada para “0” (Figura 8).

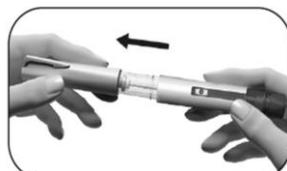


Fig. 7

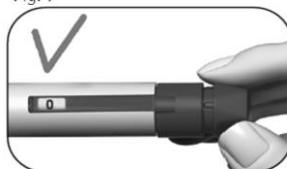


Fig. 8

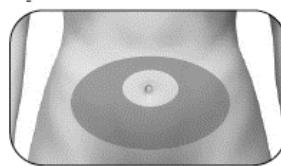


Fig. 9

Escolha o local da sua injeção:

- 2.4 O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe os locais de injeção que podem ser utilizados na área da barriga (Figura 9). Para minimizar a irritação da pele, selecione um local de injeção diferente todos os dias.

- 2.5 Limpe a pele do local de injeção com uma compressa embebida em álcool.

Não toque nem cubra a pele limpa.

Passo 3 Colocação da agulha

Importante: certifique-se sempre que utiliza uma agulha nova para cada injeção. A reutilização de agulhas pode provocar infecção.

- 3.1 Pegue numa agulha nova. Utilize apenas as agulhas de “utilização única” fornecidas.
- 3.2 Certifique-se de que a cápsula de fecho externa da agulha não está danificada.
- 3.3 Segure com firmeza na cápsula de fecho externa da agulha.
- 3.4 Verifique se o selo destacável da cápsula de fecho externa da agulha não está danificado ou solto e se o prazo de validade não expirou (Figura 10).
- 3.5 Remova o selo destacável (Figura 11).

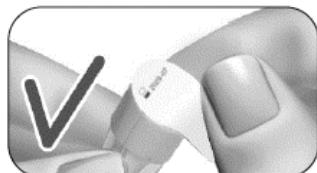


Fig. 10

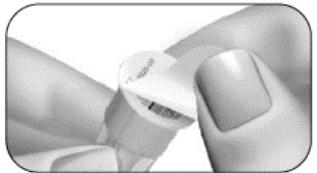


Fig. 11

Não utilize a agulha se estiver danificada, com prazo de validade expirado ou se a cápsula de fecho externa ou o selo destacável estiverem danificados ou soltos. A utilização de agulhas com prazo de validade expirado ou agulhas com selo destacável ou cápsula de fecho externa danificados pode provocar infecção. Deite-a fora num recipiente para eliminação de objetos cortantes e pegue numa agulha nova.

- 3.6 Enrosque a cápsula de fecho externa da agulha na ponta roscada da caneta pré-cheia de GONAL-f até sentir uma ligeira resistência (Figura 12).



Fig. 12

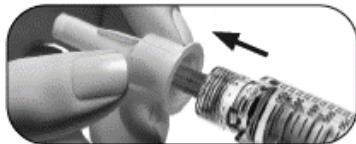


Fig. 13

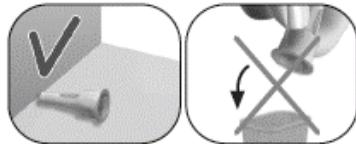


Fig. 14

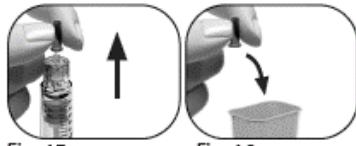


Fig. 15

Não aperte demasiadamente a agulha, porque poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

- 3.7 Remova a cápsula de fecho externa da agulha puxando-a cuidadosamente (Figura 13).

3.8 Ponha-a de lado para ser utilizada mais tarde (Figura 14).

Não deite fora a cápsula de fecho externa da agulha, esta evitará lesões por picadas de agulhas e infecção ao retirar a agulha da caneta pré-cheia.

- 3.9 Segure na caneta pré-cheia de GONAL-f com a agulha virada para cima (Figura 15).

- 3.10 Remova cuidadosamente e elimine a proteção interna (Figura 16).

Não torne a tapar a agulha com a proteção interna, uma vez que pode provocar lesão por picada de agulhas e infecção.

- 3.11 Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha (Figura 17).

Se	Então
Utilizar uma caneta nova	Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha. <ul style="list-style-type: none"> • Se observar uma gota pequena, passe para o Passo 4 Regulação da dose. • Se não observar uma gota pequena na ponta da agulha, ou na sua proximidade, siga as instruções da secção seguinte para remover o ar do sistema.
Reutilizar uma caneta	NÃO é necessário verificar a presença de uma gota de líquido. Passe diretamente para o Passo 4 Regulação da dose .

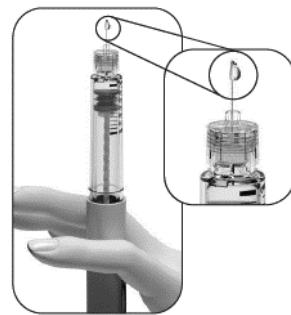


Fig. 17

Se não observar uma gota ou gotas pequenas de líquido na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na primeira vez em que utiliza uma caneta nova:

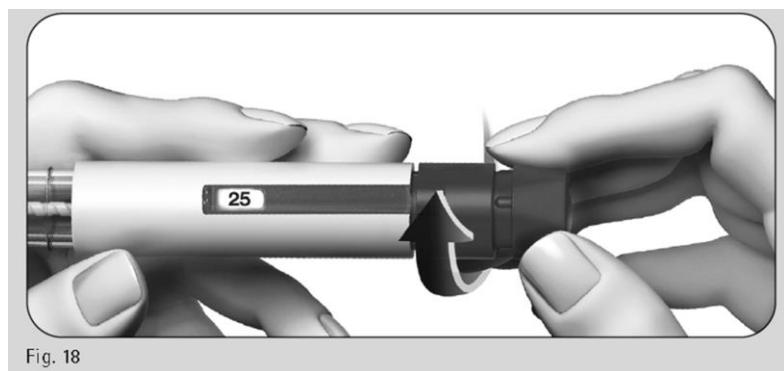
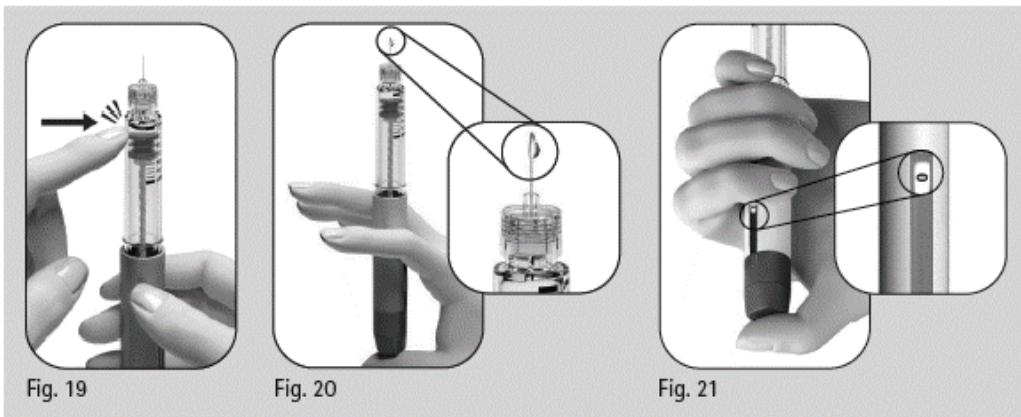


Fig. 18

1. Rode lentamente o botão de regulação da dose para a frente até **que indique "25"** na **Janela de Informação da Dose** (Figura 18).
 - Pode rodar o botão da dose para trás se passar a marcação "25".



2. Segure na caneta com a agulha virada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Figura 19).
4. Prima **completamente** o botão de regulação da dose. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Figura 20).
5. Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta a marcação "0" (Figura 21).
6. Passe para o **Passo 4 Regulação da dose**.

Se não aparecer uma pequena gota de líquido, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

Passo 4 Regulação da dose

Nota: A caneta de GONAL-f contém 450 UI de foltropina alfa. A regulação máxima de uma dose única de 450 UI na caneta é de 450 UI. A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

4.1 Rode o botão de regulação da dose até a dose prevista ser visualizada na Janela de Informação da Dose.

- Exemplo: se a sua dose é de “150 UI”, confirme que a **Janela de Informação da Dose** apresenta “150” (Figura 22). A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

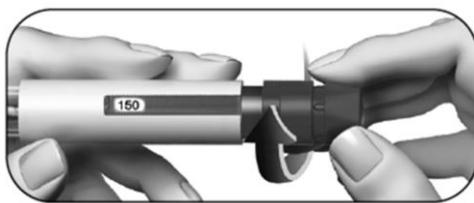


Fig. 22

- Rode o botão de regulação da dose **para a frente** para aumentar (Figura 22).

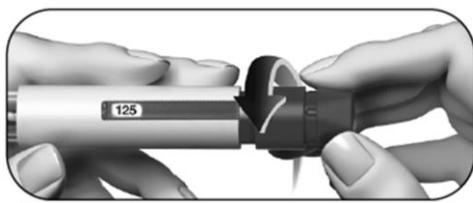


Fig. 23

- Pode rodar o botão de regulação da dose **para trás** se passar a marcação da dose pretendida (Figura 23).

4.2 Verifique se a Janela de Informação da Dose apresenta a dose completa que lhe foi prescrita antes de seguir para o passo seguinte.

Passo 5 Injeção da dose

Importante: injete a dose de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde.

5.1 Introduza lenta e completamente a agulha na pele (Figura 24).

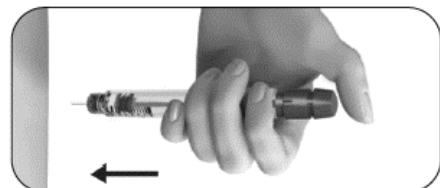


Fig. 24

5.2 Coloque o seu polegar no centro do botão de regulação da dose. Prima lenta e completamente o botão de regulação da dose e mantenha-o premido para administrar a dose completa (Figura 25).

Nota: quanto maior a dose, mais tempo demorará a injeção.

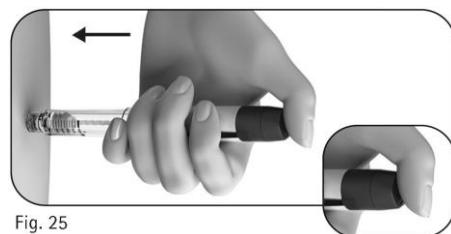


Fig. 25

5.3 Mantenha o botão da dose premido durante, no mínimo, 5 segundos antes de remover a agulha da pele (Figura 26).

- O número da dose indicado na **Janela de Informação da Dose** voltará novamente para “0”.
- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **mantendo o botão de regulação da dose premido** (Figura 27).

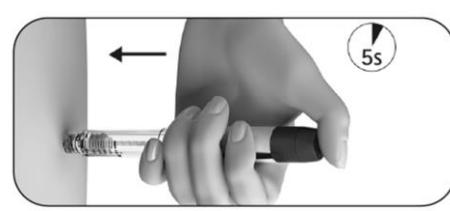


Fig. 26

- Quando a agulha estiver fora da pele, liberte o botão de regulação da dose.

Não liberte o botão de regulação da dose até ter removido a agulha da pele.

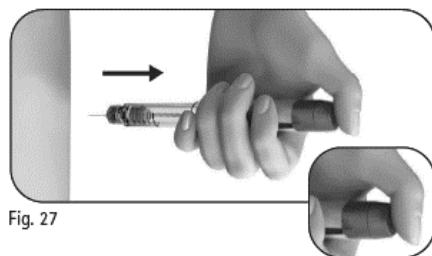


Fig. 27

Passo 6 Remoção da agulha depois de cada injeção

- 6.1 Coloque a cápsula de fecho externa da agulha numa superfície plana.
- 6.2 Segure com firmeza na caneta pré-cheia de GONAL-f com uma mão e introduza a agulha na cápsula de fecho externa (Figura 28).
- 6.3 Continue a premir a agulha com a cápsula de fecho contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (Figura 29).
- 6.4 Segure firmemente na cápsula de fecho externa e desenrosque a agulha rodando-a no sentido oposto (Figura 30).
- 6.5 Elimine a agulha usada com segurança num recipiente para objetos cortantes (Figura 31). Manuseie a agulha com cuidado para evitar lesionar-se com a agulha.

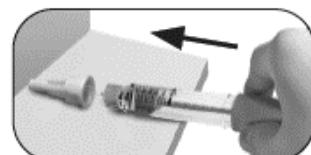


Fig. 28

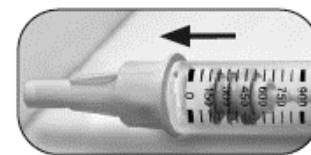


Fig. 29



Fig. 30

Fig. 31

Não reutilize nem partilhe uma agulha usada.

Passo 7 Após a injeção

- 7.1 Verifique se administrou uma injeção completa:
 - Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta o número “0” (Figura 32).

Se a **Janela de Informação da Dose** indicar “0”, significa que injetou a dose completa.

Se a **Janela de Informação da Dose** apresentar um número **superior a “0”**, significa que a caneta pré-cheia de GONAL-f está vazia. Não recebeu a dose completa prescrita e tem de seguir o passo 7.2 abaixo.



Fig. 32

- 7.2 Complete uma injeção parcial (apenas quando necessário):
 - A **Janela de Informação da Dose** indicará a quantidade que falta e que necessita de injetar utilizando uma caneta nova. No exemplo apresentado, a



Fig. 33

quantidade em falta é de “50” UI
(Figura 33).

- Para completar a dose com uma segunda caneta, repita os Passos 1 a 8.

Passo 8 Conservação da caneta pré-cheia de GONAL-f

8.1 Volte a colocar a cápsula de fecho na caneta para evitar infecções (Figura 34).

8.2 Conserve a caneta com a cápsula de fecho colocada num local seguro e conforme indicado no folheto informativo.

8.3 Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde como fazer para a eliminar.

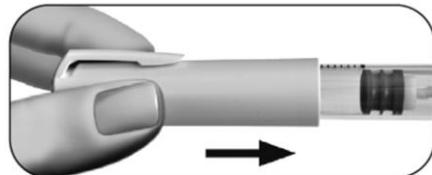


Fig. 34

Não conserve a caneta com a agulha colocada, pois tal poderá causar infecções.

Não reutilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Contacte o seu prestador de cuidados de saúde se tiver dúvidas.

Diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 450 UI/0,72 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de informação da dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	.
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova -
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	450 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Estas Instruções de Utilização foram revistas pela última vez em: {MM/AAAA}.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

GONAL-f 900 UI/1,44 ml solução injetável em caneta pré-cheia folitropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f
3. Como utilizar GONAL-f
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GONAL-f
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções de utilização

1. O que é GONAL-f e para que é utilizado

O que é GONAL-f

GONAL-f contém um medicamento chamado “folitropina alfa”. A folitropina alfa é um tipo de “hormona folículo-estimulante” (FSH) que pertence à família das hormonas denominadas gonadotropinas. As gonadotropinas estão envolvidas na reprodução e fertilidade.

Para que é utilizado GONAL-f

Em mulheres adultas, GONAL-f é utilizado:

- para ajudar a libertar um óvulo do ovário (ovulação) em mulheres que não conseguem ovular e que não responderam ao tratamento com um medicamento chamado “citrato de clomifeno”.
- juntamente com outro medicamento denominado “lutropina alfa” (“hormona luteinizante” ou LH) para ajudar a libertar o óvulo do ovário (ovulação) em mulheres cujo organismo produz uma quantidade muito pequena de gonadotropinas (FSH e LH).
- para ajudar a desenvolver vários folículos (cada um contendo um óvulo) em mulheres que vão ser submetidas a procedimentos de procriação medicamente assistida (procedimentos que a podem ajudar a engravidar), tais como a “fertilização *in vitro*”, “transferência intrafallopiana de gâmetas” ou “transferência intrafallopiana de zigotos”.

Em homens adultos, GONAL-f é utilizado:

- juntamente com outro medicamento denominado “gonadotrofina coriónica humana” (hCG) para ajudar a produzir espermatozoides em homens que são inférteis devido a um nível baixo de certas hormonas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar GONAL-f

A sua fertilidade e a do seu(sua) parceiro(a) deve ser examinada antes do início do tratamento por um médico com experiência no tratamento de doenças da fertilidade.

Não utilize GONAL-f

- se tem alergia à hormona folículo-estimulante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um tumor no hipotálamo ou na hipófise (ambos são partes do cérebro).
- se é **uma mulher**:
 - com ovários grandes ou com sacos com fluidos nos ovários (quistos ováricos) de origem desconhecida.
 - com hemorragia vaginal não explicada.
 - com cancro dos ovários, do útero ou da mama.
 - com uma condição que geralmente torna impossível uma gravidez normal, como insuficiência dos ovários (menopausa precoce) ou malformação dos órgãos reprodutores.
- se é **um homem**:
 - com lesão dos testículos que não pode ser curada.

Não utilize GONAL-f se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar GONAL-f.

Porfiria

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se você ou qualquer um dos seus familiares tem porfiria (uma incapacidade de decompor as porfirinas, que pode ser transmitida de pais para filhos).

Informe imediatamente o seu médico se:

- a sua pele ficar mais frágil e formar bolhas com facilidade, especialmente uma pele que foi exposta frequentemente ao sol, e/ou
- tiver dores de estômago, braços ou pernas.

Caso ocorra qualquer um dos efeitos acima mencionados, o seu médico pode aconselhar que suspenda o tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)

Se é uma mulher, este medicamento aumenta o risco de desenvolver a OHSS. Esta ocorre quando os seus folículos se desenvolvem excessivamente e formam quistos grandes. Se sentir uma dor na região inferior do abdómen, aumentar rapidamente de peso, se sentir enjoos ou tiver vômitos, ou se tiver dificuldade em respirar, informe imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar de utilizar este medicamento (ver a secção 4).

Se não estiver a ovular, e se estiver a cumprir a dose recomendada e o esquema de administração, a ocorrência de OHSS é menos provável. O tratamento com GONAL-f raramente provoca uma OHSS grave, a menos que seja administrado o medicamento que é utilizado para a maturação final dos folículos (que contém gonadotrofina coriônica humana, hCG). Se desenvolver OHSS, o seu médico pode não lhe administrar hCG neste ciclo do tratamento e pode dizer-lhe para não ter relações sexuais ou para utilizar um método contraceptivo de barreira durante pelo menos quatro dias.

Gravidez múltipla

Enquanto estiver a utilizar GONAL-f corre um risco mais elevado de ficar grávida de mais de uma criança ao mesmo tempo (“gravidez múltipla”, principalmente gémeos) do que se tivesse concebido naturalmente. A gravidez múltipla pode causar complicações médicas tanto para si como para os bebés. Pode diminuir o risco de gravidez múltipla utilizando a dose correta de GONAL-f na altura devida. Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida, o risco de ter uma gravidez múltipla está relacionado com a idade, número e qualidade de óvulos fertilizados ou de embriões que são colocados dentro de si.

Aborto espontâneo

Quando é submetida a uma técnica de procriação medicamente assistida ou a estimulação dos seus ovários para produzir óvulos, tem mais probabilidades de ter um aborto espontâneo do que a mulher normal.

Problemas de coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Se teve no passado ou recentemente coágulos sanguíneos na perna ou no pulmão ou um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral, ou se estes aconteceram na sua família, pode, neste caso, correr um maior risco de que estes problemas ocorram ou piorarem com o tratamento com GONAL-f.

Homens com demasiada FSH no sangue

Se é um homem com demasiada FSH no sangue, isso pode ser um sinal de lesão dos testículos. GONAL-f geralmente não atua se tiver este problema.

Se o seu médico decidir tentar o tratamento com GONAL-f, a fim de monitorizar o tratamento, poderá pedir-lhe que forneça esperma para análise 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

GONAL-f não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GONAL-f

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Se utilizar GONAL-f com outros medicamentos que ajudam a ovulação (como hCG ou citrato de clomifeno), isso poderá aumentar a resposta dos seus folículos.
- Se utilizar GONAL-f ao mesmo tempo que um agonista ou antagonista da “hormona libertadora de gonadotropinas” (GnRH) (estes medicamentos diminuem os níveis das suas hormonas sexuais e impedem que tenha ovulações), pode ter necessidade de uma dose mais elevada de GONAL-f para produzir folículos.

Gravidez e amamentação

Não utilize GONAL-f se está grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

GONAL-f contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar GONAL-f

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização deste medicamento

- GONAL-f destina-se a ser administrado por injeção sob a pele (via subcutânea). A caneta pré-cheia pode ser utilizada para várias injeções.
- A primeira injeção de GONAL-f deve ser administrada sob a supervisão do seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro indicar-lhe-ão como deve utilizar a caneta pré-cheia de GONAL-f para injetar o medicamento.
- Se administrar GONAL-f a si própria, leia e siga atentamente as “Instruções de utilização”.

Que dose deve utilizar

O seu médico decidirá qual a dose de medicamento que deverá utilizar e a frequência com que é administrada. As doses a seguir descritas são indicadas em Unidades Internacionais (UI).

Mulheres

Se não estiver a ovular e não tiver períodos menstruais ou tiver períodos irregulares

- GONAL-f é habitualmente administrado todos os dias.
- Se tiver períodos irregulares, comece a utilizar GONAL-f nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se não tiver períodos menstruais pode começar a utilizar o medicamento no dia que lhe for mais conveniente.
- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente.
- A dose diária de GONAL-f não deve exceder 225 UI.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte.

Se o seu médico não conseguir observar a resposta desejada, a continuação desse ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser avaliada e gerida de acordo com a prática clínica do médico.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se tiver sido diagnosticado que tem níveis muito baixos das hormonas FSH e LH

- A dose inicial habitual de GONAL-f é de 75 a 150 UI juntamente com 75 UI de lutropina alfa.
- Utilizará estes dois medicamentos todos os dias até perfazer cinco semanas.
- A sua dose de GONAL-f pode ser aumentada em intervalos de 7 ou 14 dias em 37,5 a 75 UI, até obter a resposta desejada.
- Quando obtiver a resposta desejada ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f e lutropina alfa. A melhor altura para ter relações sexuais é no dia em que lhe é administrada a injeção de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada a inseminação

intrauterina ou outro procedimento de procriação medicamente assistida com base no critério do seu médico.

Se o seu médico não conseguir observar uma resposta desejada decorridas 5 semanas, o ciclo de tratamento com GONAL-f deve ser interrompido. No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais elevada do que a anterior.

Se o seu organismo responder de forma excessiva, o seu tratamento com GONAL-f será interrompido e não lhe será administrada nenhuma hCG (ver secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). No ciclo seguinte, o seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de GONAL-f mais baixa do que a anterior.

Se for necessário que desenvolva vários óvulos para colheita antes de qualquer técnica de procriação medicamente assistida

- A dose inicial de GONAL-f é habitualmente individualizada e pode ser ajustada progressivamente, sem exceder 450 UI por dia.
- O tratamento prossegue até os seus óvulos atingirem o ponto desejado. O seu médico efetuará análises ao sangue e/ou ecografias para controlo.
- Quando os seus óvulos estiverem prontos, ser-lhe-á administrada uma injeção de 250 microgramas de “hCG recombinante” (r-hCG, uma hCG produzida num laboratório por uma técnica especial do ADN recombinante) ou 5000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a sua última injeção de GONAL-f. Esta injeção faz com que os seus óvulos fiquem prontos para que a sua colheita seja efetuada.

Homens

- A dose habitual de GONAL-f é de 150 UI juntamente com hCG.
- Vai utilizar estes dois medicamentos três vezes por semana durante pelo menos 4 meses.
- Se não tiver respondido ao tratamento após 4 meses, o seu médico poderá sugerir que continue a utilizar estes dois medicamentos durante pelo menos 18 meses.

Se utilizar mais GONAL-f do que deveria

Desconhece-se quais são os efeitos de se utilizar uma dose excessiva de GONAL-f. No entanto, é de prever a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS), que é descrita na secção 4. Contudo, a OHSS só ocorrerá se também for administrada hCG (ver a secção 2, “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”).

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f

Caso se tenha esquecido de utilizar GONAL-f, não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Informe o seu médico logo que verificar que se esqueceu de uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

- Dor na região inferior do abdómen juntamente com náuseas ou vômitos podem ser os sintomas da síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS). Esta pode indicar que os ovários estão a reagir de forma excessiva ao tratamento e que se desenvolveram quistos grandes nos ovários (ver também na secção 2 em “Síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS)”). Este efeito secundário é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- A OHSS pode tornar-se grave com um nítido aumento do volume dos ovários, diminuição da produção de urina, aumento de peso, dificuldade em respirar e/ou possível acumulação de líquidos no abdómen ou tórax. Este efeito secundário é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Podem ocorrer raramente complicações resultantes da OHSS como torção dos ovários ou formação de coágulos de sangue (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas).
- Podem observar-se muito raramente complicações graves relacionadas com a coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos) por vezes independentes da OHSS (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas). Estas podem causar dor no peito, falta de ar, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco (ver também na secção 2 em “Problemas de coagulação do sangue”).

Efeitos indesejáveis graves em homens e em mulheres

- As reações alérgicas, como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar, podem por vezes ser graves. Este efeito secundário é muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas).

Se detetar quaisquer dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar imediatamente o seu médico que lhe pode pedir para parar utilizar GONAL-f.

Outros efeitos indesejáveis em mulheres

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Sacos de fluido nos ovários (quistos ováricos)
- Dores de cabeça
- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Dor abdominal
- Enjoos, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Outros efeitos indesejáveis em homens

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Reações no local de injeção, tais como dor, vermelhidão, nódoas negras, inchaço e/ou irritação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Inchaço das veias acima e por trás dos testículos (varicocelo)
- Desenvolvimento dos seios, acne ou aumento de peso

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- Podem ocorrer reações alérgicas como erupção cutânea, pele vermelha, urticária, inchaço da face com dificuldade em respirar. Estas reações podem por vezes ser graves.
- A sua asma pode piorar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GONAL-f

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do cartucho ou na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Antes da abertura e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser conservado fora do frigorífico até uma temperatura máxima de 25°C durante um único período de até 3 meses, sendo que deverá ser rejeitado dentro desses 3 meses.

Manter a cápsula de fecho colocada na caneta para proteger da luz.

Não utilize GONAL-f se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Uma vez aberta, a caneta deve ser conservada entre 2 C e 25°C por um período máximo de 28 dias. Não utilize medicamento não utilizado que reste na sua caneta pré-cheia após 28 dias.

No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GONAL-f

- A substância ativa é folitropina alfa.
- Cada caneta pré-cheia com um cartucho multidose contém 900 UI (66 microgramas) de folitropina alfa em 1,44 ml de solução.
- Os outros componentes são poloxâmero 188, sacarose, metionina, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, metacresol, assim como ácido fosfórico concentrado e hidróxido de sódio para ajuste de pH, e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de GONAL-f e conteúdo da embalagem

- GONAL-f é apresentado sob a forma de um líquido límpido incolor para injeção em caneta pré-cheia.
- É fornecido em embalagens com 1 caneta pré-cheia e 16 agulhas descartáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

CANETA PRÉ-CHEIA de GONAL-f 900 UI/1,44 ml Solução injetável em caneta pré-cheia Folitropina alfa

Informação importante sobre a caneta pré-cheia de GONAL-f

- Leia as instruções de utilização e o folheto informativo antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de GONAL-f.
- Siga sempre todas as instruções de utilização e a formação fornecida pelo seu prestador de cuidados de saúde uma vez que estas podem ser diferentes da sua experiência anterior. Esta informação permitirá prevenir um tratamento incorreto ou uma infecção causada por picada de agulha ou uma lesão com vidro partido.
- A caneta pré-cheia de GONAL-f destina-se apenas a injeção subcutânea.
- Utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f apenas se o seu prestador de cuidados de saúde lhe tiver dado formação para a utilizar corretamente.
- O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á de quantas canetas pré-cheias de GONAL-f irá necessitar para concluir o seu tratamento.
- Administre a injeção a si própria à mesma hora todos os dias.
- Os números apresentados na **Janela de Informação da Dose** representam o número de Unidades Internacionais, ou UI, e indicam a dose de folitropina alfa. O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á quantas UI de folitropina alfa tem de injetar por dia.
- Os números visualizados na **Janela de Informação da Dose** ajudam-na a:

- a. Marcar a dose que foi prescrita para si (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificar se realizou uma injeção completa (Figura 2).



Fig. 2

- c. Ler a dose que resta para ser injetada com uma segunda caneta (Figura 3).



Fig. 3

- Retire a agulha da caneta imediatamente a seguir a cada injeção.

Não reutilize as agulhas.

Não partilhe a caneta e/ou as agulhas com outra pessoa.

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Como utilizar o seu diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

No fim das instruções de utilização é incluído um diário de tratamentos. Utilize o diário de tratamentos para registar a quantidade injetada. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

- Registe o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e o volume da sua caneta (coluna 4).
- Registe a dose prescrita (coluna 5).
- Verifique se marcou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).
- Depois da injeção, leia o número apresentado na **Janela de Informação da Dose**.

- Confirme que recebe uma injeção completa (coluna 7) ou registe o número apresentado na **Janela de Informação da Dose** se for diferente de “0” (coluna 8).
- Quando necessário, injete-se utilizando a segunda caneta, marcando a dose restante escrita na secção “Quantidade a regular para a segunda injeção” (coluna 8).
- Registe esta dose restante na secção “**Quantidade preparada para injetar**” (coluna 6) na linha seguinte.

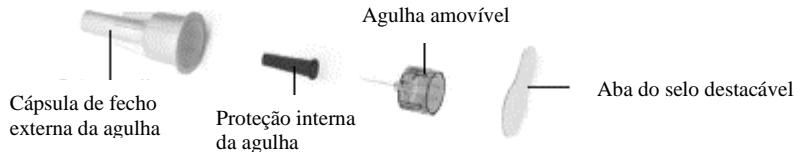
A utilização do seu diário de tratamentos para registar a(s) sua(s) injeção(ões) diária(s) permite-lhe verificar se administrou a dose prescrita completa, todos os dias.

Um exemplo de um diário de tratamentos:

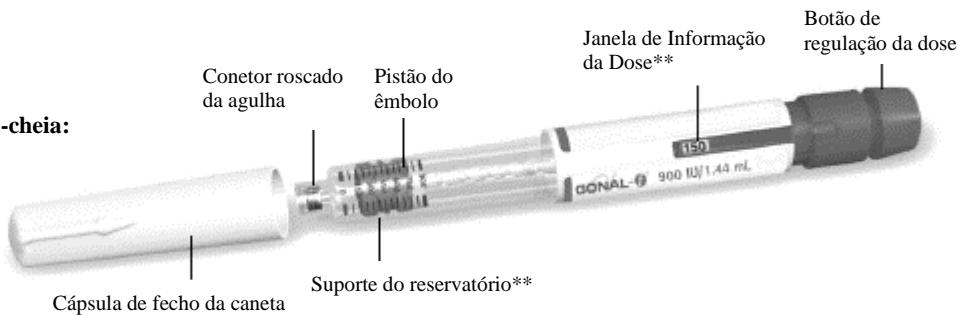
1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 900 UI/1,44 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de Informação da Dose		
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção	
#1	10/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#2	11/06	07:00	900 UI	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
#3	12/06	07:00	900 UI	350	350	<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input checked="" type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidade 150 utilizando uma caneta nova
#3	12/06	07:00	900 UI	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Familiarize-se com a sua caneta pré-cheia de GONAL-f

A sua agulha*:



A sua caneta pré-cheia:



*Apenas para efeitos ilustrativos. As agulhas fornecidas podem ter um aspeto ligeiramente diferente

Os números na **Janela de Informação da Dose e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI) de medicamento.

Passo 1 Reunir todos os materiais

- 1.1 Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes da utilização para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.

Não utilize um micro-ondas ou outro dispositivo de aquecimento para aquecer a caneta.

- 1.2 Prepare uma área limpa e uma superfície plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

- 1.3 Também irá necessitar de (não incluído na embalagem):

- Compressas embebidas em álcool e recipiente para objetos cortantes (Figura 4).

- 1.4 Lave as mãos com água e sabão e deixe-as secar bem (Figura 5).

- 1.5 Utilize as mãos para retirar a caneta pré-cheia de GONAL-f da embalagem.

Não utilize objetos para retirar a caneta; a utilização de objetos pode danificar a caneta.

- 1.6 Verifique se o nome indicado na caneta pré-cheia é GONAL-f.

- 1.7 Verifique o prazo de validade indicado no rótulo da caneta pré-cheia (Figura 6).

Não utilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se o prazo de validade tiver expirado ou se a caneta pré-cheia não indicar o nome GONAL-f.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Passo 2 Preparação para a injeção

- 2.1 Retire a cápsula de fecho da caneta (Figura 7).

- 2.2 Verifique se o medicamento está límpido, incolor e não contém partículas.

Não utilize a caneta pré-cheia se o medicamento estiver descolorado ou turvo, uma vez que tal poderá causar uma infecção.

- 2.3 Confirme que a Janela de Informação da Dose está regulada para “0” (Figura 8).

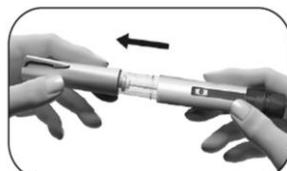


Fig. 7

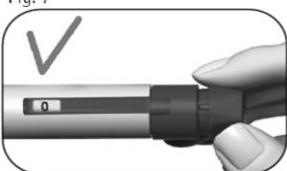


Fig. 8

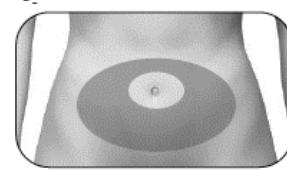


Fig. 9

Escolha o local da sua injeção:

- 2.4 O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe os locais de injeção que podem ser utilizados na área da barriga (Figura 9). Para minimizar a irritação da pele, selecione um local de injeção diferente todos os dias.

- 2.5 Limpe a pele do local de injeção com uma compressa embebida em álcool.

Não toque nem cubra a pele limpa.

Passo 3 Colocação da agulha

Importante: certifique-se sempre que utiliza uma agulha nova para cada injeção. A reutilização de agulhas pode provocar infecção.

- 3.1 Pegue numa agulha nova. Utilize apenas as agulhas de “utilização única” fornecidas.
- 3.2 Certifique-se de que a cápsula de fecho externa da agulha não está danificada.
- 3.3 Segure com firmeza na cápsula de fecho externa da agulha.
- 3.4 Verifique se o selo destacável da cápsula de fecho externa da agulha não está danificado ou solto e se o prazo de validade não expirou (Figura 10).
- 3.5 Remova o selo destacável (Figura 11).

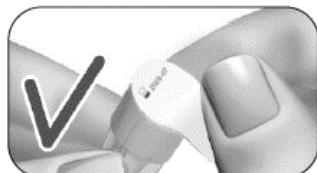


Fig. 10

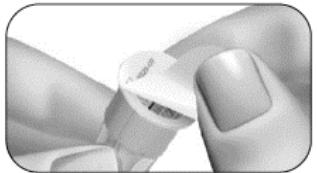


Fig. 11

Não utilize a agulha se estiver danificada, com prazo de validade expirado ou se a cápsula de fecho externa ou o selo destacável estiverem danificados ou soltos. A utilização de agulhas com prazo de validade expirado ou agulhas com selo destacável ou cápsula de fecho externa danificados pode provocar infecção. Deite-a fora num recipiente para eliminação de objetos cortantes e pegue numa agulha nova.

- 3.6 Enrosque a cápsula de fecho externa da agulha na ponta roscada da caneta pré-cheia de GONAL-f até sentir uma ligeira resistência (Figura 12).



Fig. 12

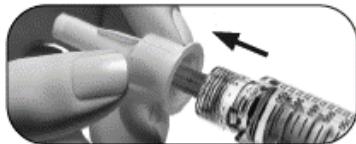


Fig. 13

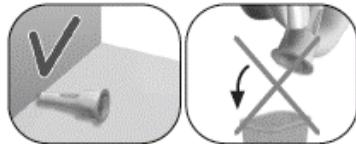


Fig. 14

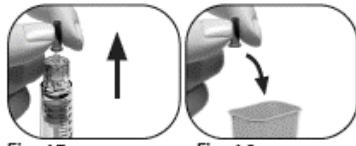


Fig. 15



Fig. 16

Não aperte demasiadamente a agulha, porque poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

- 3.7 Remova a cápsula de fecho externa da agulha puxando-a cuidadosamente (Figura 13).

3.8 Ponha-a de lado para ser utilizada mais tarde (Figura 14).

Não deite fora a cápsula de fecho externa da agulha, esta evitará lesões por picadas de agulhas e infecção ao retirar a agulha da caneta pré-cheia.

- 3.9 Segure na caneta pré-cheia de GONAL-f com a agulha virada para cima (Figura 15).

- 3.10 Remova cuidadosamente e elimine a proteção interna (Figura 16).

Não torne a tapar a agulha com a proteção interna, uma vez que pode provocar lesão por picada de agulhas e infecção.

- 3.11 Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha (Figura 17).

Se	Então
Utilizar uma caneta nova	Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha. <ul style="list-style-type: none"> • Se observar uma gota pequena, passe para o Passo 4 Regulação da dose. • Se não observar uma gota pequena na ponta da agulha, ou na sua proximidade, siga as instruções da secção seguinte para remover o ar do sistema.
Reutilizar uma caneta	NÃO é necessário verificar a presença de uma gota de líquido. Passe diretamente para o Passo 4 Regulação da dose .

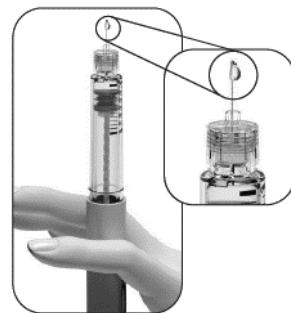


Fig. 17

Se não observar uma gota ou gotas pequenas de líquido na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na primeira vez em que utiliza uma caneta nova:

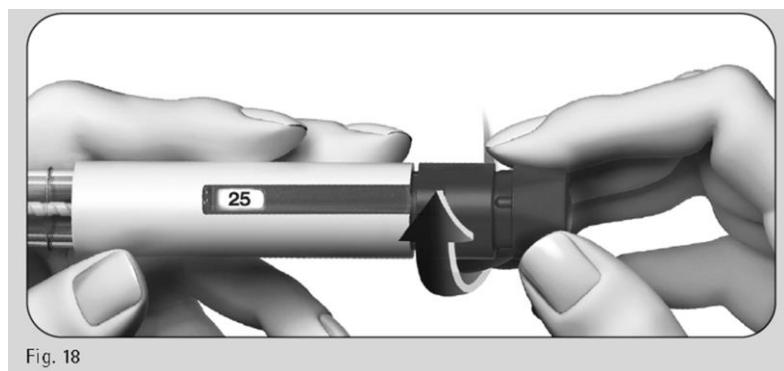
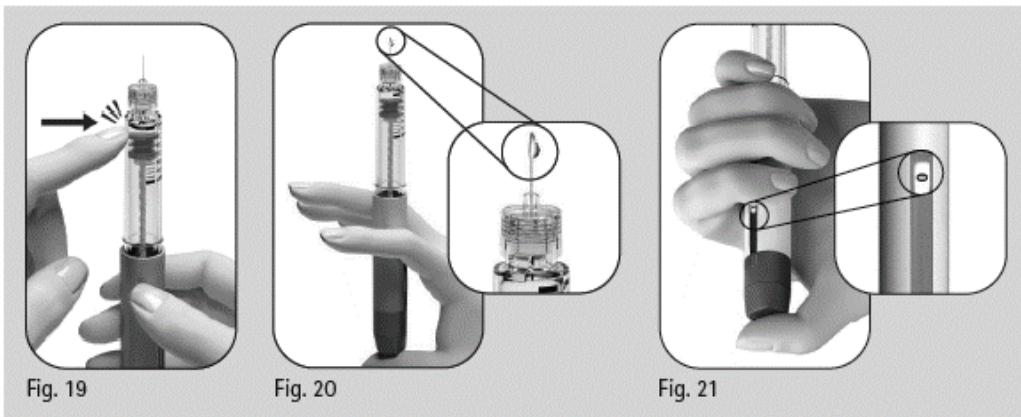


Fig. 18

1. Rode lentamente o botão de regulação da dose para a frente até **que indique "25"** na **Janela de Informação da Dose** (Figura 18).
 - Pode rodar o botão da dose para trás se passar a marcação "25".



2. Segure na caneta com a agulha virada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Figura 19).
4. Prima **completamente** o botão de regulação da dose. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Figura 20).
5. Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta a marcação "0" (Figura 21).
6. Passe para o **Passo 4 Regulação da dose**.

Se não aparecer uma pequena gota de líquido, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

Passo 4 Regulação da dose

Nota: A caneta de GONAL-f contém 900 UI de foltropina alfa. A regulação máxima de uma dose única de 900 UI na caneta é de 450 UI. A regulação mínima de uma dose única é de 12,5 UI, podendo a dose ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

4.1 Rode o botão de regulação da dose até a dose prevista ser visualizada na Janela de Informação da Dose.

- Exemplo: se a sua dose é de “150 UI”, confirme que a **Janela de Informação da Dose** apresenta “150” (Figura 22). A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

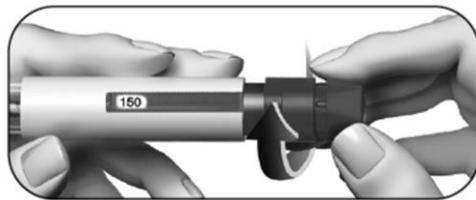


Fig. 22

- Rode o botão de regulação da dose **para a frente** para aumentar (Figura 22).

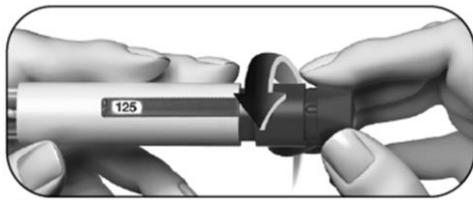


Fig. 23

- Pode rodar o botão de regulação da dose **para trás** se passar a marcação da dose pretendida (Figura 23).

4.2 Verifique se a Janela de Informação da Dose apresenta a dose completa que lhe foi prescrita antes de seguir para o passo seguinte.

Passo 5 Injeção da dose

Importante: injete a dose de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde.

5.1 Introduza lenta e completamente a agulha na pele (Figura 24).

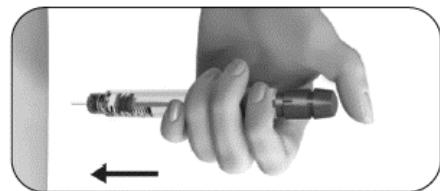


Fig. 24

5.2 Coloque o seu polegar no centro do botão de regulação da dose. Prima lenta e completamente o botão de regulação da dose e mantenha-o premido para administrar a dose completa (Figura 25).

Nota: quanto maior a dose, mais tempo demorará a injeção.

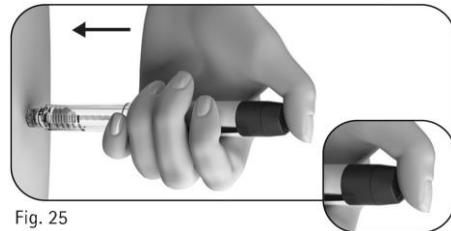


Fig. 25

5.3 Mantenha o botão da dose premido durante, no mínimo, 5 segundos antes de remover a agulha da pele (Figura 26).

- O número da dose indicado na **Janela de Informação da Dose** voltará novamente para “0”.
- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **mantendo o botão de regulação da dose premido** (Figura 27).
- Quando a agulha estiver fora da pele, liberte o botão de regulação da dose.

Não liberte o botão de regulação da dose até ter removido a agulha da pele.

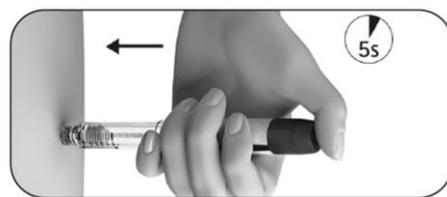


Fig. 26

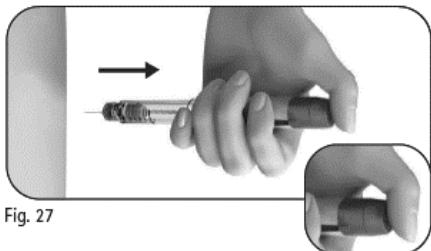


Fig. 27

Passo 6 Remoção da agulha depois de cada injeção

6.1 Coloque a cápsula de fecho externa da agulha numa superfície plana.

6.2 Segure com firmeza na caneta pré-cheia de GONAL-f com uma mão e introduza a agulha na cápsula de fecho externa (Figura 28).

6.3 Continue a premir a agulha com a cápsula de fecho contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (Figura 29).

6.4 Segure firmemente na cápsula de fecho externa e desenrosque a agulha rodando-a no sentido oposto (Figura 30).

6.5 Elimine a agulha usada com segurança num recipiente para objetos cortantes (Figura 31). Manuseie a agulha com cuidado para evitar lesionar-se com a agulha.

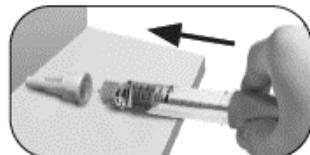


Fig. 28

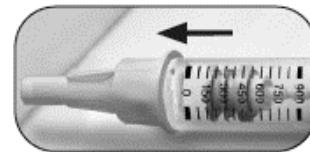


Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

Não reutilize nem partilhe uma agulha usada.

Passo 7 Após a injeção

7.1 Verifique se administrou uma injeção completa:

- Verifique se a **Janela de Informação da Dose** apresenta o número “0” (Figura 32).

Se a **Janela de Informação da Dose** indicar “0”, significa que injetou a dose completa.

Se a **Janela de Informação da Dose** apresentar um número **superior a “0”**, significa que a caneta pré-cheia de GONAL-f está vazia. Não recebeu a dose completa prescrita e tem de seguir o passo 7.2 abaixo.



Fig. 32

7.2 Complete uma injeção parcial (apenas quando necessário):

- A **Janela de Informação da Dose** indicará a quantidade que falta e que necessita de injetar utilizando uma caneta nova. No exemplo apresentado, a quantidade em falta é de “50” UI (Figura 33).
- Para completar a dose com uma segunda caneta, repita os Passos 1 a 8.



Fig. 33

Passo 8 Conservação da caneta pré-cheia de GONAL-f

8.1 Volte a colocar a cápsula de fecho na caneta para evitar infeções (Figura 34).

8.2 Conserve a caneta com a cápsula de fecho colocada num local seguro e conforme indicado no folheto informativo.

8.3 Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde como fazer para a eliminar.

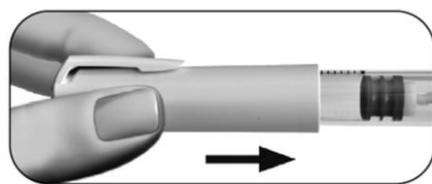


Fig. 34

Não conserve a caneta com a agulha colocada, pois tal poderá causar infeções.

Não reutilize a caneta pré-cheia de GONAL-f se esta tiver sido deixada cair, ou se a caneta estiver rachada ou danificada, uma vez que pode causar lesões.

Contacte o seu prestador de cuidados de saúde se tiver dúvidas.

Diário de tratamentos da caneta pré-cheia de GONAL-f

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta 900 UI/1,44 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Janela de informação da dose	
					Quantidade preparada para injetar	Quantidade a regular para a segunda injeção
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova -
	/	:	900 UI		<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova
	/	:	900 UI			<input type="checkbox"/> se "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> se diferente de "0", necessita de segunda injeção Injetar esta quantidadeutilizando uma caneta nova

Estas Instruções de Utilização foram revistas pela última vez em: {MM/AAAA}.