

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

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

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

Il sito di iniezione va alternato ogni giorno.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti devono essere

esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuata la terapia del caso.

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology - ART*).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500\ \text{pg/mL}$ o $> 20\ 200\ \text{pmol/L}$ e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

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

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Metionina
Polisorbato 20
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo.

GONAL-f deve essere ricostituito con il solvente prima dell'uso (vedere sezione "Come preparare e usare la polvere e il solvente di GONAL-f" nel foglio illustrativo).

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino multidose contiene 87 microgrammi di follitropina alfa* (equivalenti a 1 200 UI), per poter rilasciare 77 microgrammi, (equivalenti a 1 050 UI) in 1,75 mL. Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 600 UI.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

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

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

Ogni flaconcino ricostituito va usato per un solo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500\ \text{pg/mL}$ o $> 20\ 200\ \text{pmol/L}$ e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento

dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

Il solvente contiene alcol benzilico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene

rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili
Alcool benzilico

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pellet di liofilizzato bianco.

Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

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

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorrea e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

Ogni flaconcino ricostituito va usato per un solo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500\text{ pg/mL}$ o $> 20\ 200\text{ pmol/L}$ e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia per il trattamento

dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

Il solvente contiene alcol benzilico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene

rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili
Alcool benzilico

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down-regulation*) con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di GONAL-f circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono

continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di GONAL-f per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5 500 pg/mL o > 20 200 pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno

4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

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

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188
Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
m-Cresolo
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

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

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

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

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down-regulation*) con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di GONAL-f circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono

continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di GONAL-f per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5 500 pg/mL o > 20 200 pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno

4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

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

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188
Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
m-Cresolo
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

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

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

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

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fertilizzazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down-regulation*) con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di GONAL-f circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono

continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di GONAL-f per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo > 5 500 pg/mL o > 20 200 pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno

4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

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

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188
Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
m-Cresolo
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

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

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

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

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,7 e 7,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nelle donne adulte

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology, ART*), come la fecondazione *in vitro* (*In Vitro Fertilisation, IVF*), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- GONAL-f, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone, LH*), è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con insufficienza di LH ed FSH severa.

Negli uomini adulti

- GONAL-f è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin, hCG*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Le dosi raccomandate per GONAL-f sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di GONAL-f indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Si consiglia di seguire le dosi iniziali raccomandate sotto indicate. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di GONAL-f più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di GONAL-f più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata (vedere paragrafo 5.1).

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

Donne con anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico)

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

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

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina.

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

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

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

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5 000 UI fino a 10 000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-f.

Comunemente si provoca una soppressione ipofisaria (*down-regulation*) con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di GONAL-f circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono

continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di GONAL-f per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

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

Donne con insufficienza di LH ed FSH severa

Nelle donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con GONAL-f in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (LH) è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). GONAL-f deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Se la paziente è amenorreica e ha una bassa secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno.

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

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-f e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

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

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

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

Porfiria

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

Trattamento nelle donne

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

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

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

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

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

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

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

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

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono giovane età, una massa corporea magra, sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento e precedenti episodi di OHSS, un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo e un gran numero di ovociti recuperati in cicli di riproduzione assistita (*assisted reproductive technology* - ART).

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

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più severa e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di iperstimolazione ovarica, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500\ \text{pg/mL}$ o $> 20\ 200\ \text{pmol/L}$ e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno

4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Pertanto, le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

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

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

Gravidanza multipla

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

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

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

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

Interruzione della gravidanza

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

Gravidanze ectopiche

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

Neoplasie del sistema riproduttivo

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

Malformazioni congenite

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

Eventi tromboembolici

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

Trattamento negli uomini

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

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di GONAL-f.

Allattamento

GONAL-f non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

GONAL-f è indicato per il trattamento dell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GONAL-f non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Molto raramente può verificarsi tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Trattamento nelle donne

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

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

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

Raro: complicanze della OHSS severa

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Trattamento negli uomini

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: ginecomastia, varicocele

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: guadagno ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone GnRH e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo (E2), con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di E2 aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione di r-hFSH.

Efficacia e sicurezza clinica nelle donne

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica negli uomini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polossamero 188
Saccarosio
Metionina
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
m-Cresolo
Acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere le "Istruzioni per l'uso".

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

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

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

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/001/035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente: 20 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Svizzera

oppure

Merck S.L.
C/Batanes 1
28770 Tres Cantos (Madrid)
Spagna

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Agenzia Italiana del Farmaco