

Pasos para autoinyección de GONAL-F® Multidosis

Una manera flexible de administrar las dosis



La confianza importa La r-hFSH más recetada en los Estados Unidos.

INDICACIONES

GONAL-F® Multidosis es una medicina vendida bajo receta médica que contiene la hormona folículoestimulante (FSH). GONAL-F Multidosis se usa en:

Mujeres infértiles para:

- Ayudar a los ovarios sanos a desarrollar (madurar) y liberar un óvulo para ayudarlas a quedar embarazadas,
- Hacer que sus ovarios produzcan varios óvulos (más de 1) como parte de un programa de Tecnología Reproductiva Asistida (ART).

Hombres infértiles para:

- Ayudar a desarrollar y producir esperma madura.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE RIESGOS

No use GONAL-F Multidosis si usted es una mujer o un hombre que:

- Es alérgica/o a la FSH humana recombinante o cualquiera de los ingredientes en GONAL-F Multidosis. Vea una lista completa de los ingredientes en GONAL-F Multidosis al final de la información para el paciente,
- Tiene un alto nivel de FSH en su sangre, lo cual indica que sus ovarios (solo mujeres) o testes (solo hombres) no funcionan en absoluto,
- Tiene problemas tiroideos, suprarrenales o pituitarios sin controlar,
- Tiene un tumor en sus órganos sexuales (útero, ovarios o testes) o senos
- Tiene un tumor en el cerebro, tal como un tumor en su glándula pituitaria o hipotálamo.

No use GONAL-F Multidosis si usted es una mujer que:

- Tiene sangrado anormal del útero o vagina por una causa desconocida,

- Tiene quistes ováricos u ovarios dilatados por una causa desconocida.

Antes de que empiece a usar GONAL-F Multidosis, infórmele a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, lo que incluye si:

- Tiene o ha tenido asma,
- Un proveedor de atención médica le ha dicho que usted tiene un mayor riesgo de coágulos sanguíneos (trombosis),
- Alguna vez ha tenido un coágulo sanguíneo (trombosis) o alguien de su familia alguna vez ha tenido un coágulo sanguíneo (trombosis),
- Se le ha hecho cirugía del estómago (abdominal).

PARA MUJERES: Antes de empezar a usar GONAL-F Multidosis, infórmele a su proveedor de atención médica si:

- Ha tenido un retorcimiento del ovario (torsión ovárica),
- Tuvo o tiene un quiste en el ovario,
- Tiene el síndrome de ovario poliquístico,
- Está embarazada o cree que podría estar embarazada. GONAL-F Multidosis no es para mujeres embarazadas. Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de que empiece a usar GONAL-F Multidosis.
- Está dando de lactar. No se sabe si GONAL-F Multidosis pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si usted recibirá GONAL-F Multidosis o dará de lactar. No debería hacer los dos.
- No es adulta. GONAL-F Multidosis no es para menores de edad. No se sabe si GONAL-F Multidosis es segura o funciona en menores de edad.

Infórmele a su proveedor de atención médica de todas las medicinas que toma, lo que incluye las medicinas vendidas sin receta médica, las

vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Conozca las medicinas que toma. Mantenga una lista de ellas para mostrarle a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cuando adquiera una nueva medicina.

¿Cómo debo usar GONAL-F Multidosis?

- Lea las “Instrucciones de uso” que vienen con GONAL-F Multidosis para obtener información sobre la manera correcta de usar GONAL-F Multidosis.
- Use GONAL-F Multidosis exactamente como le diga su proveedor de atención médica.
- GONAL-F Multidosis se administra por inyección subcutánea. Puede inyectar GONAL-F Multidosis debajo de la piel de su estómago (abdomen), brazo superior o muslo.
- No se inyecte GONAL-F Multidosis en casa antes de que su proveedor de atención médica le haya enseñado la manera correcta de inyectarla.
- Cambie el lugar de inyección como le mostró su proveedor de atención médica.
- No cambie su dosis ni la hora programada para usar GONAL-F Multidosis salvo que su proveedor de atención médica le indique hacerlo.
- Si omite o se olvida de tomar una dosis, no duplique su dosis siguiente. Pida instrucciones a su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le hará pruebas de hormonas en su sangre y orina mientras usted use GONAL-F Multidosis. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para que se le hagan pruebas de sangre y orina cuando se le indique que lo haga.
- Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta sobre su dosis o cómo usar GONAL-F Multidosis.

Cómo usar GONAL-F Multidosis

No se inyecte GONAL-F Multidosis en casa hasta que su proveedor de atención médica le haya enseñado la forma correcta de inyectarla. GONAL-F Multidosis se debe inyectar debajo de la piel del área del estómago (abdomen), brazo superior o muslo. Escoja un lugar de inyección diferente cada día para minimizar la irritación.

Por favor lea atentamente las instrucciones siguientes.

PREPARACIÓN: Antes de empezar



Saque su medicina del refrigerador aproximadamente 30 minutos antes de usarla para llevarla a temperatura ambiente.



Lávese las manos con agua y jabón para mantener las cosas que use lo más limpias posible.



Reúna todo lo que necesite sobre una superficie limpia y plana:

- 1 un vial de GONAL-F Multidosis
- 2 una jeringa para inyección (UI de FSH) de dosis personalizadas de GONAL-F Multidosis, diseñada exclusivamente para uso con este producto
- 3 una jeringa prellenada de agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9%)

También necesitará:

- dos pañitos con alcohol
- un contenedor para objetos punzantes

Mujeres:

Su proveedor de atención médica podría tomar ecografías de sus ovarios. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para que se le hagan sus ecografías.

Hombres:

Su proveedor de atención médica podría hacer pruebas de su semen mientras usted use GONAL-F Multidosis. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para que usted dé una muestra de semen para las pruebas.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de GONAL-F Multidosis?

GONAL-F Multidosis podría causar efectos secundarios graves en mujeres y hombres, entre ellos:

Reacciones alérgicas graves. Mujeres u hombres que han usado GONAL-F Multidosis en el pasado podrían tener una reacción alérgica grave inmediata cuando usen GONAL-F Multidosis de nuevo. Esta reacción alérgica grave podría llegar a ser mortal. Si tiene alguno de los síntomas siguientes de una reacción alérgica grave, detenga el uso de GONAL-F Multidosis y vaya de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano:

- Falta de aliento
- Hinchazón de la cara
- Ronchas rojas que producen picazón o sarpullido en su piel (urticaria)

Problemas pulmonares. GONAL-F Multidosis podría causar problemas pulmonares graves, entre ellos, líquido en los pulmones (atelectasia), dificultad para respirar (síndrome de dificultad respiratoria aguda), y empeoramiento del asma.

Coágulos sanguíneos. GONAL-F Multidosis podría aumentar la probabilidad de coágulos en sus vasos

sanguíneos. Los coágulos sanguíneos pueden causar:

- Problemas en los vasos sanguíneos (tromboflebitis)
- Accidente cerebrovascular
- Pérdida de un brazo o una pierna
- Coágulo sanguíneo en el pulmón (embolia pulmonar)
- Ataque cardíaco

GONAL-F Multidosis podría causar efectos secundarios graves en las mujeres, entre ellos:

Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). El OHSS es un efecto secundario grave y común. Usar GONAL-F Multidosis podría causar OHSS.

OHSS es una afección médica grave que puede ocurrir cuando los ovarios producen demasiados óvulos (sobrestimulación). OHSS puede causar que líquido se acumule repentinamente en el área del estómago, tórax y corazón, y puede causar que se formen coágulos sanguíneos. En raras ocasiones, OHSS ha sido causa de muerte. OHSS también podría suceder después de que usted deje de usar GONAL-F Multidosis. Detenga el uso de GONAL-F Multidosis y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si usted presenta síntomas de OHSS, tales como:

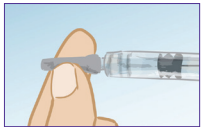
- Dificultad para respirar
- Dolor intenso en el área abdominal baja (pélvica)
- Aumento de peso
- Náusea
- Vómitos
- Diarrea
- Disminución de la excreción urinaria

Por favor vea la continuación de la “Información importante sobre riesgos” en la página 2 y la “Información de prescripción” completa, la “Información para el paciente” y las “Instrucciones de uso” (IFU) adjuntas.

Mezclado del polvo con agua para reconstituir su medicina



Usando el pulgar, levante y retire la tapa de plástico del vial y limpie la parte superior del tapón del vial con un pañito con alcohol.

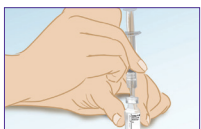


Con cuidado, gire y retire la tapa protectora de la jeringa prellenada de agua bacteriostática.

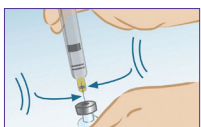
No toque la aguja ni permita que esta toque superficie alguna.



Sujetando el vial en posición vertical, con la parte inferior sobre una superficie plana, introduzca la aguja en forma recta hacia abajo a través del círculo central marcado en el tapón de jebes del vial.



inyecte el agua lentamente en el vial presionando el émbolo de la jeringa hacia abajo.



Gire suavemente el vial entre sus dedos hasta que el polvo se disuelva. **No lo agite.** Cuando toda el agua se ha inyectado en el vial, retire su dedo del émbolo de la jeringa y retire la aguja del vial.



Bote (deseche) inmediatamente la aguja y la jeringa en su contenedor para objetos punzantes aprobado por la FDA.

No utilice esta aguja ni esta jeringa para inyectar su dosis.

Vea las "Preguntas frecuentes" respecto al desecho seguro de agujas, viales y jeringas usadas.

Preparación de la dosis y el lugar de inyección



No use la solución líquida de GONAL-F Multidosis si contiene partículas. Informe de esto a su médico, enfermera o farmacéutico inmediatamente. No toque la aguja ni permita que esta toque superficie alguna.

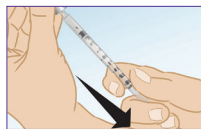
Limpie el tapón de jebes del vial con un pañito con alcohol. Retire la envoltura y con cuidado saque el protector de la aguja hacia fuera de la jeringa para inyección de dosis personalizada.



Sujete el vial firmemente sobre una superficie plana e introduzca la aguja a través del círculo central marcado del tapón de jebes.



Manteniendo la aguja insertada, voltee el vial al revés de modo que la aguja apunte hacia el techo.



Tire lentamente del émbolo hasta que la jeringa se llene un poco más allá de la marca de su dosis prescrita.



Presione lentamente el émbolo hasta su dosis prescrita y hasta que todas las burbujas de aire desaparezcan y una gota de líquido aparezca en la punta de la aguja. Luego, retire la aguja con la jeringa del vial, vuelva a tapar la aguja y colóquela sobre una superficie limpia y plana. La jeringa ahora está lista para la inyección.

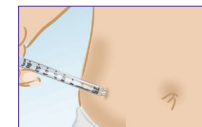


Elija un lugar de inyección. Limpie la piel del lugar que escogió con el segundo pañito con alcohol.

Inyección de su dosis



Destape la jeringa, luego, con una mano, pellizque la piel recién limpiada alrededor del lugar de inyección.



GONAL-F Multidosis se administra mediante inyección debajo de la piel. Introduzca la longitud completa de la aguja en la piel a un ángulo de 90°, luego suelte la piel pellizcada. Presione el émbolo lentamente hasta que se haya inyectado todo el medicamento.



Retire la aguja de su piel y deseche debidamente todas las agujas, jeringas y viales en su contenedor para objetos punzantes. No reutilice ni comparta jeringas o agujas.

Vea las "Preguntas frecuentes" respecto al desecho seguro de agujas, jeringas y viales usados.

Preguntas frecuentes

¿Cómo desecho debidamente los productos medicinales?

Todas las agujas, jeringas y viales se deben desechar inmediatamente después del uso en un contenedor para desecho de objetos punzantes aprobado por la FDA.

Si no tiene un contenedor para objetos punzantes, **no bote agujas sueltas, jeringas o viales en un cubo de basura del hogar.** En vez de eso, use un contenedor que:

- esté hecho de plástico extrafuerte
- se pueda cerrar con una tapa ceñida resistente a las perforaciones
- se mantenga vertical y estable durante el uso
- sea a prueba de fugas y goteos
- esté debidamente marcado para alertar de que hay desechos peligrosos dentro del contenedor.

Para obtener más información, visite www.fda.gov/safesharpsdisposal.

¿Qué hago si he usado demasiado GONAL-F Multidosis?

Comuníquese con su doctor si toma más que la cantidad prescrita de GONAL-F o si presenta dolor agudo o hinchazón en el área abdominal o pélvica, malestar estomacal intenso, vómitos, y aumento de peso.

¿Puedo usar mi medicamento, aunque lo haya dejado en exteriores en un automóvil cuando hace mucho calor o frío?

GONAL-F Multidosis se debe almacenar fuera de la luz. Los viales (mezclados y sin mezclar) se pueden almacenar en el refrigerador o a temperatura ambiente entre 36 °F y 77 °F (2-25 °C). Deseche las soluciones mezcladas en forma segura después de 28 días. Para obtener más información sobre el almacenamiento de su medicamento, llame a la línea de asistencia de Fertility LifeLines™ al 1-866-538-7879 o comuníquese con su proveedor de atención médica.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE RIESGOS (continuación)

Retorcimiento (torsión) del ovario. GONAL-F Multidosis podría aumentar la probabilidad de torsión de un ovario si usted ya tiene ciertas afecciones como OHSS, embarazo y cirugía abdominal previa. La torsión de un ovario puede conducir a una obstrucción del flujo sanguíneo hacia su ovario.

Ovarios demasiado grandes. GONAL-F Multidosis podría agrandar sus ovarios a un tamaño anormalmente agrandado. Los síntomas de ovarios agrandados incluyen hinchazón o dolor en el área abdominal baja (pélvica).

Embarazo y nacimiento de bebés múltiples. GONAL-F Multidosis podría aumentar la probabilidad de tener un embarazo con más de 1 bebé. Estar embarazada de más de 1 bebé y dar a luz a más de 1 bebé aumenta el riesgo para usted y sus bebés. Su proveedor de atención médica debería hablarle sobre sus probabilidades de nacimientos múltiples.

Defectos de nacimiento. Un bebé nacido después de un ciclo de ART podría tener una mayor probabilidad de tener defectos de nacimiento. La probabilidad de tener un bebé con defectos de nacimiento podría aumentar dependiendo de:

- Su edad
- Ciertos problemas espermáticos
- El contexto genético de usted y de su pareja
- Un embarazo de más de un bebé a la vez

Embarazo ectópico (embarazo fuera del útero). GONAL-F Multidosis podría aumentar la probabilidad de tener un embarazo anormal fuera del útero. Su probabilidad de tener un embarazo fuera del útero aumenta si usted también tiene problemas con sus trompas de Falopio. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si usted tiene síntomas de un embarazo ectópico, tales como:

- Dolor abdominal o pélvico, especialmente a un solo lado
- Dolor de hombro
- Dolor de cuello
- Dolor rectal
- Náuseas y vómitos

Aborto espontáneo. Su probabilidad de pérdida en una etapa inicial del embarazo podría aumentar si tuvo dificultad para quedar embarazada.

Tumores del ovario. Si usted ha usado medicinas como GONAL-F Multidosis más de una vez para quedar embarazada, podría tener una mayor probabilidad de desarrollar tumores en uno o ambos ovarios (esto incluye cáncer).

Los efectos secundarios comunes de GONAL-F Multidosis incluyen:

En mujeres:

- Quiste ovárico
- Dolor de cabeza

- OHSS
- Dolor abdominal
- Dolor pélvico
- Náuseas
- Gases
- Sangrado entre períodos

En hombres:

- Problemas de la piel
- Crecimiento de los senos
- Dolor en el lugar de inyección
- Seborrea
- Cansancio

Infórmele a su proveedor de atención médica si usted tiene algún efecto secundario que le fastidia o que no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de GONAL-F Multidosis. Para obtener más información, pídale a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su doctor para obtener consejos médicos respecto a los efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Por favor vea la "Información de prescripción" completa, la "Información para el paciente" y las "Instrucciones de uso (IFU)" de GONAL-F Multidosis provistas con esta hoja desglósable, o visite en línea.

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información que se necesita para usar GONAL-F® de manera segura y eficaz. Lea la información completa de prescripción de Gonal-F®.

GONAL-F® (folitropina alfa) para inyección, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 1997

INDICACIONES Y USO

GONAL-F es una gonadotropina indicada para:

- Mujeres:
 - Inducción de la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles oligoanovulatorias en quienes la causa de infertilidad es funcional y no debido a insuficiencia ovárica primaria. (1.1)
 - Desarrollo de folículos múltiples en mujeres infértiles ovulatorias como parte de ciclos de Tecnología Reproductiva Asistida (ART). (1.2)
- Hombres:
 - Inducción de espermatogénesis en hombres infértiles con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario en quienes la causa de infertilidad no se debe a una deficiencia testicular primaria. (1.3)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Inducción de la ovulación (2.3)

- Dosis inicial del primer ciclo - 75 unidades internacionales de GONAL-F al día por 14 días, administradas subcutáneamente
- Personalizar las dosis después de 14 días
- No administrar dosis superiores a 300 unidades internacionales al día

Desarrollo de folículos múltiples en Tecnología Reproductiva Asistida (ART) (2.3)

- Dosis inicial del primer ciclo - 150 unidades internacionales al día, administradas subcutáneamente
- Ajustes de dosis después de 3 a 5 días y de 75 a 150 unidades internacionales en cada ajuste
- No administrar dosis superiores a 450 unidades internacionales al día

Hombres son hipogonadismo hipogonadotrópico y azoospermia (2.4)

- Usar conjuntamente con hCG.
- Antes de un tratamiento concomitante con GONAL-F y hCG, dar tratamiento previo con 1000 a 2250 unidades USP de hCG sola dos a tres veces por semana para lograr niveles normales de testosterona sérica, que podría tomar de 3 a 6 meses.
- Después de normalizar la testosterona sérica, administrar 150 unidades internacionales de GONAL-F subcutáneamente tres veces por semana y 1000 unidades USP de hCG (o la dosis necesaria para mantener los niveles de testosterona sérica en el rango normal) tres veces por semana.

FORMAS Y POTENCIAS POSOLÓGICAS

- Para inyección: 450 unidades internacionales en un vial de dosis múltiples. (3)
- Para inyección: 1050 unidades internacionales en un vial de dosis múltiples. (3)

CONTRAINDICACIONES

GONAL-F está contraindicado en mujeres y hombres que presentan (4):

- Hipersensibilidad previa a productos de FSH recombinantes o uno de sus excipientes
- Altos niveles de FSH que indican deficiencia gonadal primaria
- Endocrinopatías no gonadales sin controlar
- Tumores dependientes de hormonas sexuales del aparato reproductor y los órganos accesorios
- Tumores de la glándula pituitaria o el hipotálamo

GONAL-F también está contraindicado en mujeres que presentan (4):

- Sangrado uterino anormal de origen indeterminado
- Quiste o agrandamiento ovárico de origen indeterminado

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: Si ocurren, iniciar el tratamiento apropiado, incluyendo medidas complementarias, y discontinuar el uso de Gonal-F. (5.1)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica: Si es grave, detener las gonadotropinas, incluida la hCG, y determinar si la mujer necesita hospitalización. El tratamiento es principalmente sintomático y consiste en reposo en cama, terapia con líquidos y electrolitos, y analgésicos. (5.2)
- Complicaciones pulmonares y vasculares: En mujeres con factores de riesgo reconocidos, los beneficios de inducción de la ovulación y de ART se necesitan sopesar frente a los riesgos. Durante o después del uso de GONAL-F, monitorear por si se presentan tromboembolias venosas o arteriales. (5.3)
- Torsión ovárica: Un diagnóstico temprano y una destorcadura inmediata limitan el daño al ovario debido a riego sanguíneo reducido. (5.4)
- Agrandamiento ovárico anormal: Si los ovarios están anormalmente agrandados en el último día del tratamiento con GONAL-F, informar a las mujeres que no se les debe administrar hCG y que eviten las relaciones sexuales. (5.5)
- Gestación y parto multifetal: La tasa de nacimientos múltiples depende del número de embriones transferidos. Informar a la mujer y a su pareja del posible riesgo de gestación y parto multifetal antes de empezar el tratamiento con GONAL-F. (5.6)
- Toxicidad embriofetal: Informar a las mujeres que la incidencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) después de cierta medida de Tecnología Reproductiva Asistida (ART), específicamente la fertilización in vitro (IVF) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) podría ser ligeramente más alta que después de una concepción espontánea. No existen pruebas de que el uso de gonadotropinas durante la IVF o la ICSI esté asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. (5.7)
- Embarazo ectópico: Aconsejar a las mujeres que queden embarazadas después de ART y que tengan dolor abdominal/pélvico (particularmente en un lado), dolor de hombro, de cuello o rectal, y náuseas y vómitos, que obtengan atención médica inmediata. Confirmar la existencia de un embarazo intrauterino desde una etapa inicial con pruebas de β -hCG y ecografía transvaginal. (5.8)
- Aborto espontáneo: Los productos de gonadotropina aumentan el riesgo de un aborto espontáneo (pérdida); sin embargo, no se ha establecido una causalidad. (5.9)
- Neoplasia ovárica: Se ha informado de neoplasias ováricas tanto benignas como malignas en mujeres que han recibido tratamiento con medicamentos múltiples para una estimulación ovárica controlada; sin embargo, no se ha establecido una causalidad. (5.10)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) con la inducción de la ovulación incluyen: quiste ovárico, dolor de cabeza, dolor abdominal, OHSS, náusea, flatulencia, dolor y sangrado intermenstrual. (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) en el desarrollo de folículos múltiples con ART incluyen: dolor de cabeza, náusea, dolor pélvico y dolor abdominal. (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes ($>5\%$) en hombres hipogonadales hipogonadotrópicos que participan en una inducción de espermatogénesis incluyen: acné, dolor en el lugar de inyección, fatiga, ginecomastia y seborrea. (6.1)

Para informar de REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, llamar a EMD Serono al 1-800-283-8088, Ext 5563 o contactar a la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: Indicar que no se debe dar de lactar. (8.2)

Véase en 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la ficha técnica para pacientes aprobada por la FDA.

Actualizado: 11/2023

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
CONTENIDO***

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Inducción de la ovulación y embarazo en mujeres infértiles oligoanovulatorias en quienes la causa de infertilidad es funcional y no se debe a una deficiencia ovárica primaria
- 1.2 Desarrollo de folículos múltiples en mujeres infértiles ovulatorias como parte de un ciclo de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)
- 1.3 Inducción de espermatogénesis en hombres infértiles con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario en quienes la causa de infertilidad no se debe a una deficiencia testicular primaria

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre posología y administración
- 2.2 Preparación de GONAL-F y selección del lugar de inyección
- 2.3 Posología para inducción de la ovulación
- 2.4 Posología para desarrollo de folículos múltiples como parte de un ciclo de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)
- 2.5 Posología para inducción de espermatogénesis en hombres con azoospermia e hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario
- 2.6 Dosis omitida

3 PRESENTACIONES Y POTENCIAS POSOLÓGICAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia
- 5.2 Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)
- 5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares
- 5.4 Torsión ovárica

- 5.5 Agrandamiento ovárico anormal
- 5.6 Gestación y parto multifetal
- 5.7 Toxicidad embriofetal
- 5.8 Embarazo ectópico
- 5.9 Aborto espontáneo
- 5.10 Neoplasias ováricas
- 5.11 Pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Experiencia postcomercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres de potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, daño ocasionado a la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Inducción de la ovulación
- 14.2 Desarrollo de folículos múltiples como parte de un ciclo de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)
- 14.3 Inducción de espermatogénesis en hombres

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

GONAL-F está indicado para:

- 1.1 Inducción de la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles oligoanovulatorias en quienes la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a deficiencia ovárica primaria.
- 1.2 Desarrollo de folículos múltiples en mujeres infértiles ovulatorias como parte de un ciclo de tecnología reproductiva asistida (ART).
- 1.3 Inducción de espermatogénesis en hombres infértiles con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

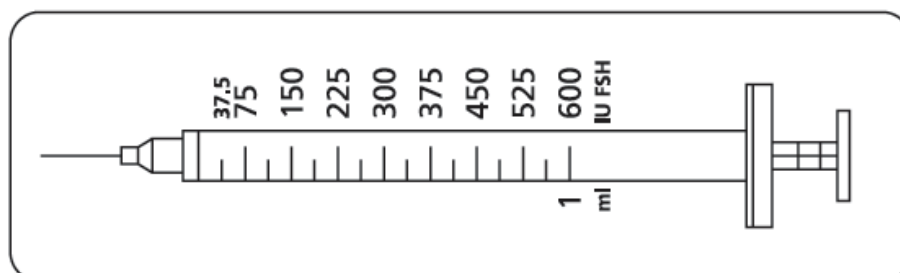
2.1 Información importante de posología y administración

El tratamiento de la infertilidad en mujeres con GONAL-F debe ser impartido únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de la infertilidad. GONAL-F es un producto de gonadotropinas capaz de causar en las mujeres: síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) con o sin complicaciones pulmonares o vasculares [véase “Advertencias y precauciones” (5.2, 5.3)] y nacimientos múltiples [véase “Advertencias y precauciones” (5.6)]. El tratamiento con gonadotropinas requiere la disponibilidad de instalaciones de monitoreo apropiadas [véase “Advertencias y precauciones” (5.11)]. Use la dosis de GONAL-F más baja que sea eficaz.

Preste especial atención al diagnóstico de infertilidad y a la selección de candidatos para el tratamiento con GONAL-F [véase “Posología y administración” (2,3, 2.4)].

2.2 Preparación de GONAL-F y selección del lugar de inyección

- Almacene los viales de dosis múltiples liofilizadas en refrigeración o a temperatura ambiente (2°- 25 °C /36°-77 °F) y protegidos de la luz.
- Antes de administrarlos, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para ver si contienen partículas o han cambiado de color, siempre que lo permitan la solución y el envase.
- Dé a mujeres y hombres instrucciones sobre cómo usar las jeringas acompañantes, calibradas en unidades internacionales de FSH para su administración. La jeringa para inyección con aguja de calibre 27 (véase la figura a continuación) tiene marcaciones para dosis unitarias, desde 37.5 unidades internacionales hasta 600 unidades internacionales de FSH, para uso con GONAL-F Multidosis. Indíqueles a mujeres y hombres que tomen una dosis específica de GONAL-F Multidosis. Muéstrelas cómo encontrar la marcación que corresponde a la dosis prescrita en la jeringa.



- Cada vial de GONAL-F Multidosis proporciona 450 unidades internacionales o 1050 unidades internacionales de folitropina alfa, respectivamente:
 - **Vial multidosis de 450 unidades internacionales:**
 - Disuelva el contenido de un vial multidosis (450 unidades internacionales) con 1 ml de agua bacteriostática para inyección (alcohol bencílico al 0.9%), USP. La concentración resultante será de 600 unidades internacionales/ml. Luego de la reconstitución según las instrucciones, el producto rendirá el equivalente a seis dosis de 75 unidades internacionales.
 - **Vial multidosis de 1050 unidades internacionales:**
 - Disuelva el contenido de un vial multidosis (1050 unidades internacionales) con 2 ml de agua bacteriostática para inyección (alcohol bencílico al 0.9%), USP. La concentración resultante será de 600 unidades internacionales/ml. Luego de la reconstitución según las instrucciones, el producto rendirá el equivalente a catorce dosis de 75 unidades internacionales.
- Deseche la solución reconstituida sin usar después de 28 días.
- Administre GONAL-F subcutáneamente en el abdomen, el brazo superior o el muslo tal como se describe en “Información para el paciente” y las “Instrucciones de uso”.

2.3 Posología para inducción de la ovulación

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F:

- Realice una evaluación ginecológica y endocrinológica completa.
- Descarte una deficiencia ovárica primaria.
- Descarte la posibilidad de embarazo.
- Demuestre la permeabilidad tubárica.
- Evalúe el estado de fertilidad de la pareja masculina.

El esquema posológico es en pasos y es personalizado para cada mujer [véase “Estudios clínicos” (14.1)].

- Administre una dosis inicial de 75 unidades internacionales de GONAL-F subcutáneamente a diario por 14 días en el primer ciclo de uso.
- En los ciclos subsiguientes de tratamiento, determine la dosis inicial (y los ajustes de dosis) de GONAL-F basándose en el historial de respuesta ovárica al GONAL-F de la mujer.
- Si así lo indicara la respuesta ovárica después de los 14 días iniciales, haga un ajuste incremental en la dosis de hasta 37.5 unidades internacionales.
- Si así lo indicara la respuesta ovárica, haga ajustes incrementales adicionales en la dosis, de hasta 37.5 unidades internacionales, cada 7 días.
- Continúe el tratamiento hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles de estradiol sérico indiquen una respuesta ovárica adecuada.
- Considere lo siguiente al planificar la dosis personalizada de la mujer:
 - Use la dosis más baja de GONAL-F que proporcione una expectativa de buenos resultados.
 - Use ajustes de dosis apropiados de GONAL-F para evitar un crecimiento folicular múltiple y cancelación del ciclo.
 - La dosis personalizada diaria máxima de GONAL-F es 300 unidades internacionales al día.
 - En general, no exceda 35 días de tratamiento, salvo que un aumento de estradiol indique un desarrollo folicular inminente.

- Cuando se alcancen condiciones preovulatorias, administre gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir maduración final de los ovocitos y la ovulación. Se debe administrar gonadotropina coriónica humana, hCG, (5000 unidades USP) un (1) día después de la última dosis de GONAL-F.
- Anime a la mujer y a su pareja a que tengan relaciones sexuales diariamente, empezando en el día anterior a la administración de hCG y hasta que la ovulación se vuelva evidente.
- Suspenda la hCG en casos en que el monitoreo ovárico sugiere un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) en el último día del tratamiento con GONAL-F (por ejemplo, estradiol superior a 2000 pg por ml) [véase “Advertencias y precauciones” (5.2, 5.3, 5.5, 5.11)].
 - Desaliente las relaciones sexuales cuando ha aumentado el riesgo de OHSS [véase “Advertencias y precauciones” (5.2, 5.5)].
- Programe una visita de seguimiento en la fase lútea.
- Personalice la dosis inicial administrada en los ciclos subsiguientes basándose en la respuesta de la mujer en el ciclo anterior.
- Como en el ciclo inicial, no administre dosis superiores a 300 unidades internacionales de FSH al día. Administre 5000 unidades USP de hCG un (1) día después de la última dosis de GONAL-F para completar el desarrollo folicular e inducir la ovulación.
- Siga las recomendaciones antes mencionadas para minimizar la probabilidad de que se desarrolle el síndrome OHSS.

2.4 Posología para desarrollo de folículos múltiples como parte de un ciclo de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F:

- Realice una evaluación ginecológica y endocrinológica completa, y diagnostique la causa de la infertilidad.
- Descarte la posibilidad de embarazo.
- Evalúe el estado de fertilidad de la pareja masculina.

El esquema posológico es en pasos y es personalizado para cada mujer.

- Empezando en el día 2 o 3 del ciclo, administre subcutáneamente una dosis inicial de 150 unidades internacionales de GONAL-F diariamente hasta lograr suficiente desarrollo folicular, determinado por ecografía en combinación con medición de los niveles de estradiol sérico. En la mayoría de los casos, el tratamiento no debe exceder los diez días.
- En mujeres con niveles deprimidos de gonadotropina endógena, inicie la administración de GONAL-F a una dosis de 225 unidades internacionales al día.
- Ajuste la dosis después de 5 días sobre la base de la respuesta ovárica de la mujer, determinada por evaluación con ecografía del crecimiento folicular y los niveles de estradiol sérico.
- No realice ajustes adicionales de la dosis con **una frecuencia** de menos de 3 a 5 días ni de más de 75-150 unidades internacionales en cada ajuste.
- Continúe el tratamiento hasta que sea evidente un desarrollo folicular adecuado, y luego administre hCG (5000 a 10 000 unidades USP) para inducir la maduración final folicular en preparación de la recolección de ovocitos.
- Suspenda la administración de hCG en casos en que el monitoreo ovárico sugiere un mayor riesgo de OHSS en el último día del tratamiento con GONAL-F [véase “Advertencias y precauciones” (5.2, 5.3, 5.4, 5.11)].
- No use dosis superiores a 450 unidades internacionales por día.

2.5 Posología para inducción de espermatogénesis en hombres con azoospermia e hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario:

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F:

- Confirme la azoospermia.
- Realice una evaluación médica y endocrinológica meticulosa para descartar otras etiologías tratables de azoospermia.
- Confirme el hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Descarte una deficiencia testicular primaria.
- Normalice los niveles de testosterona sérica.

El esquema posológico es en pasos y es personalizado para cada hombre.

- GONAL-F se debe administrar conjuntamente con hCG.
- Antes de un tratamiento concomitante con GONAL-F y hCG, se requiere un tratamiento previo con hCG por sí sola (1000 a 2250 unidades USP dos a tres veces por semana) para normalizar los niveles de testosterona sérica.
- El tratamiento con hCG por sí sola debe continuar hasta que los niveles de testosterona sérica alcancen el rango normal, que podría tomar de 3 a 6 meses. Puede que también se necesite aumentar la dosis de hCG durante este tiempo para alcanzar niveles normales de testosterona sérica.
- Después de normalizar los niveles de testosterona sérica, administre 150 unidades internacionales de GONAL-F subcutáneamente tres veces por semana y 1000 unidades USP de hCG (o la dosis necesaria para mantener los niveles de testosterona sérica dentro del rango normal) tres veces por semana. Se debe utilizar la dosis más baja de GONAL-F que induzca espermatogénesis.
- Si persiste la azoospermia, aumente la dosis de GONAL-F hasta una dosis máxima de 300 unidades internacionales tres veces por semana. Administre GONAL-F hasta por 18 meses para lograr una espermatogénesis adecuada.

2.6 Dosis omitida

No duplique la dosis siguiente si una mujer o un hombre omite o se olvida de tomar una dosis de GONAL-F.

3 PRESENTACIONES Y POTENCIAS POSOLÓGICAS

- Para inyección: 450 unidades internacionales de polvo blanco liofilizado en un vial de dosis múltiples
- Para inyección: 1050 unidades internacionales de polvo blanco liofilizado en un vial de dosis múltiples

4 CONTRAINDICACIONES

GONAL-F está contraindicado en mujeres y hombres que presentan:

- Hipersensibilidad anterior a productos de FSH recombinante o uno de sus excipientes. Reacciones que han incluido anafilaxia [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)].
- Niveles altos de FSH que indican una deficiencia gonadal primaria.
- La presencia de endocrinopatías no gonadales sin controlar (por ejemplo, trastornos tiroideos, suprarrenales o pituitarios).
- Tumores dependientes de hormonas sexuales en el aparato reproductivo o sus órganos accesorios.
- Tumores de la glándula pituitaria o el hipotálamo.

GONAL-F también está contraindicado en mujeres que presentan:

- Sangrado uterino anormal de origen indeterminado
- Quiste o agrandamiento ovárico de origen indeterminado

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En la experiencia postcomercialización, se ha informado de reacciones sistémicas graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con el uso de GONAL-F y GONAL-F RFF. Los síntomas han incluido disnea, edema facial, prurito y urticaria. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, inicie un tratamiento apropiado, lo cual incluye medidas complementarias si ocurre inestabilidad cardiovascular y/o afectación respiratoria, y suspenda el uso en adelante.

5.2 Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)

El síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) es una entidad médica diferente de un agrandamiento ovárico sin complicaciones y podría avanzar rápidamente y convertirse en un trastorno médico grave. OHSS se caracteriza por un aumento drástico de la permeabilidad vascular, que puede dar lugar a una acumulación rápida de líquido en la cavidad peritoneal, el tórax y, potencialmente, el pericardio. Los síntomas tempranos de alerta del desarrollo de OHSS son: dolor pélvico intenso, náuseas, vómitos y aumento de peso. Se ha informado de dolor abdominal, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, agrandamiento ovárico importante [véase “*Advertencias y precauciones*” (5.6)], aumento de peso, disnea y oliguria con el OHSS. La evaluación clínica podría revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios de electrolitos, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, dificultad pulmonar aguda y reacciones tromboembólicas [véase “*Advertencias y precauciones*” (5.4)]. Se ha informado de anomalías transitorias asociadas a OHSS en pruebas funcionales hepáticas que sugieren disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en biopsia del hígado.

OHSS ocurre después de suspendido el tratamiento con gonadotropina y puede desarrollarse rápidamente y alcanzar su máximo unos siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Si hay indicaciones de que se podría estar desarrollando OHSS antes de la administración de hCG [véase “*Posología y administración*” (2.2, 2.3)], no administre hCG. Los casos de OHSS son más comunes, más intensos y más prolongados si ocurre un embarazo; por lo tanto, evalúe el desarrollo de OHSS en las mujeres durante un mínimo de dos semanas después de la administración de hCG.

Si ocurre un OHSS grave, detenga las gonadotropinas, GONAL-F y hCG incluidas, y considere si la mujer necesita hospitalización. El tratamiento es principalmente sintomático y en general consiste en reposo en cama, terapia con líquidos y electrolitos, y analgésicos (si se necesitaran). Puesto que el uso de diuréticos puede acentuar el volumen intravascular disminuido, evite los diuréticos excepto en la fase tardía de resolución, como se describe a continuación. El tratamiento del OHSS se divide en tres fases, como sigue:

- *Fase aguda:*
El tratamiento está dirigido a evitar hemoconcentración a causa de la pérdida de volumen intravascular hasta el tercer espacio y a minimizar el riesgo de fenómenos tromboembólicos y daños renales. Evalúe meticulosamente a diario o con más frecuencia, según la necesidad clínica, la ingesta y excreción de líquidos, peso,

hematocritos, electrólitos séricos y urinarios, gravedad específica de la orina, BUN y creatinina, proteínas totales con albúmina: proporción de globulina, estudios de coagulación, electrocardiograma para monitorear por si se presenta hipercalemia, y perímetro abdominal. El tratamiento, que consiste en líquidos intravenosos limitados, electrolitos y albúmina sérica humana, tiene el propósito de normalizar los electrolitos y a la vez mantener un volumen intravascular aceptable, aunque algo reducido. Una corrección total del déficit de volumen intravascular podría llevar a un aumento inaceptable de la cantidad de acumulación de líquido del tercer espacio.

- *Fase crónica:*
Después de controlar exitosamente la fase aguda como se señala arriba, la acumulación excesiva de líquido en el tercer espacio se debe limitar mediante la institución de una restricción extrema del potasio, el sodio y los líquidos.
- *Fase de resolución:*
A medida que el líquido del tercer espacio regresa al compartimiento intravascular, se observa una caída en los hematocritos y un aumento en la excreción urinaria en ausencia de un aumento en la ingesta. Podría producirse edema periférico y/o pulmonar si los riñones no son capaces de excretar el líquido del tercer espacio tan rápidamente como su movilización. Se podrían indicar diuréticos durante la fase de resolución, si fuera necesario, para combatir un edema pulmonar.

No extraiga el líquido ascítico, pleural y pericárdico salvo que exista la necesidad de aliviar síntomas, tales como los de dificultad pulmonar o taponamiento cardíaco.

El OHSS aumenta el riesgo de daño al ovario. Evítense los exámenes pélvicos o las relaciones sexuales, ya que estos podrían causar una ruptura de un quiste ovárico y dar lugar a un hemiperitoneo.

Si ocurre sangrado y se necesita intervención quirúrgica, controle el sangrado y retenga la mayor cantidad de tejido ovárico que sea posible. Se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de este síndrome, o con experiencia en el control de desequilibrios de líquidos y electrolitos.

5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares

Se ha informado de afecciones pulmonares graves (por ejemplo, atelectasia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y exacerbación del asma) en mujeres tratadas con gonadotropinas, incluida la de GONAL-F. Además, se ha informado de eventos tromboembólicos, tanto asociados a OHSS como separados de OHSS, en mujeres tratadas con gonadotropinas, incluida la de GONAL-F. Embolia y trombosis intravascular, que podrían tener su origen en vasos venosos o arteriales, pueden producir una disminución del flujo sanguíneo hacia órganos críticos o las extremidades. Las mujeres con factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, tales como historial personal o familiar, obesidad extrema o trombofilia, podrían correr un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. Las secuelas de dichas reacciones han incluido tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión cerebrovascular y oclusión arterial que tiene como resultado la pérdida de una extremidad y, rara vez, infartos de miocardio. En raras ocasiones, las complicaciones pulmonares y/o las reacciones tromboembólicas han sido mortales. En mujeres con factores de riesgo reconocidos, los beneficios de la inducción de la ovulación y la Tecnología Reproductiva Asistida (ART) se necesitan sopesar frente a los riesgos. Se debe señalar que el embarazo también conlleva un mayor riesgo de trombosis.

5.4 Torsión ovárica

Se ha informado de torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluida la de GONAL-F. Esta puede estar asociada a OHSS, embarazo, cirugía abdominal anterior, historial de torsión ovárica previa, quiste ovárico anterior o actual, y ovarios poliquísticos. Un diagnóstico temprano y una destorcedura inmediata limitan el daño al ovario por riego sanguíneo reducido.

5.5 Agrandamiento ovárico anormal

A fin de minimizar los peligros asociados al agrandamiento ovárico anormal que puede ocurrir con el tratamiento con GONAL-F, personalice el tratamiento y use la dosis eficaz más baja [véase “Posología y administración” (2.2, 2.3)]. El monitoreo por ecografía de la respuesta ovárica y/o la medición de los niveles de estradiol sérico son importantes para minimizar el riesgo de estimulación ovárica [véase “Advertencias y precauciones” (5.12)].

Si los ovarios están anormalmente agrandados en el último día del tratamiento con GONAL-F, no administre hCG a fin de reducir la probabilidad de desarrollar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS) [véase “Advertencias y precauciones” (5.2)]. Prohíba las relaciones sexuales en mujeres con un agrandamiento ovárico considerable después de la ovulación, debido al peligro de un hemoperitoneo causado por una ruptura de quistes ováricos [véase “Advertencias y precauciones” (5.2)].

5.6 Gestación y parto multifetal

Se ha informado de gestación multifetal y nacimientos múltiples con todo tratamiento con gonadotropinas, incluido el tratamiento con GONAL-F.

Durante los ensayos clínicos con GONAL-F, ocurrieron nacimientos múltiples en un 20% de los nacimientos de bebés vivos en mujeres que recibieron tratamiento para inducción de la ovulación, y en un 35.1% de los nacimientos de bebés vivos en mujeres que recibieron ART. Informe a la mujer y a su pareja del riesgo potencial de una gestación multifetal y nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F.

5.7 Toxicidad embriofetal

La incidencia de malformaciones congénitas después de cierta medida de ART [específicamente la fertilización in vitro (IVF) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)] podría ser ligeramente más alta que después de una concepción espontánea. Se piensa que esta incidencia ligeramente más alta está relacionada con diferencias en las características de los padres (por ej., edad de la madre, contexto genético de la madre y el padre, características de la esperma) y con la incidencia más alta de gestaciones multifetales después de IVF o ICSI. No hay indicaciones de que el uso de gonadotropinas durante la IVF o la ICSI esté asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas.

5.8 Embarazo ectópico

Puesto que las mujeres infértiles que reciben ART a menudo tienen anomalías tubáricas, la incidencia de un embarazo ectópico podría ser mayor en mujeres que quedan embarazadas como resultado de ART. Aconseje a las mujeres que queden embarazadas después de ART y que tienen dolor abdominal/pélvico (particularmente en un lado), dolor de hombro, cuello o rectal, y náuseas y vómitos que obtengan atención médica inmediata. Confirme la existencia de un embarazo intrauterino desde una etapa inicial con pruebas de β -hCG y ecografía transvaginal.

5.9 Aborto espontáneo

Los productos de gonadotropina, incluido GONAL-F, aumentan el riesgo de un aborto espontáneo (pérdida). Sin embargo, no se ha establecido una causalidad. El mayor riesgo podría ser un factor de la infertilidad subyacente.

5.10 Neoplasias ováricas

Se ha informado infrecuentemente de neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido tratamiento con medicamentos múltiples para una estimulación ovárica controlada, sin embargo, no se ha establecido una relación de causalidad.

5.11 Pruebas de laboratorio

En la mayoría de los casos, el tratamiento con GONAL-F en mujeres solo da lugar a un reclutamiento y desarrollo folicular. En ausencia de una hormona luteinizante (LH) endógena, se administra hCG para inducir la ovulación cuando el monitoreo de la mujer indica que ha ocurrido suficiente desarrollo folicular. Esto se puede calcular solo por ecografía o en combinación con una medición de los niveles de estradiol sérico. La combinación de ecografía y medición del estradiol sérico es útil para monitorear el crecimiento y la maduración folicular, determinar el tiempo de inducción ovulatoria, detectar el agrandamiento ovárico y minimizar el riesgo de OHSS y gestación múltiple.

La confirmación clínica de la ovulación se obtiene mediante índices directos o indirectos de producción de progesterona, así como evidencia de ovulación por ultrasonido.

Índices directos o indirectos de producción de progesterona:

- Aumento de la hormona luteinizante (LH) en orina o suero
- Una subida de la temperatura corporal basal
- Aumento de la progesterona sérica
- Menstruación después de un cambio en la temperatura corporal basal

Evidencia de ovulación por ultrasonido:

- Folículo colapsado
- Líquido en el fondo de saco
- Características que corresponden a la formación del cuerpo lúteo
- Endometrio secretor

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves siguientes se describen en otra parte de la información:

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxis [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)]
- Síndrome de hiperestimulación ovárica [véase “Advertencias y precauciones” (5.2)]
- Complicación pulmonar y vascular [véase “Advertencias y precauciones” (5.3)]
- Torsión ovárica [véase “Advertencias y precauciones” (5.4)]
- Agrandamiento ovárico anormal [véase “Advertencias y precauciones” (5.5)]
- Gestación y parto multifetal [véase “Advertencias y precauciones” (5.6)]
- Toxicidad embriofetal [véase “Advertencias y precauciones” (5.7)]
- Embarazo ectópico [véase “Advertencias y precauciones” (5.8)]

- Aborto espontáneo [véase “Advertencias y precauciones” (5.9)]
- Neoplasias ováricas [véase “Advertencias y precauciones” (5.10)]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente a las tasas en un ensayo clínico de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Mujeres:

La seguridad de GONAL-F se examinó en cuatro ensayos clínicos en los que se inscribió a 691 mujeres [dos ensayos respecto a la inducción de la ovulación (454 mujeres) y dos ensayos respecto a ART (237 mujeres)].

Inducción de la ovulación

En un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en múltiples centros, controlado con medicamento activo, en mujeres infértiles oligoanovulatorias llevado a cabo los EE. UU., se administró aleatoriamente inducción de la ovulación con GONAL-F a un total de 118 mujeres infértiles oligoanovulatorias en comparación con una urofollitropina. Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos un 5.0% de las mujeres que recibieron GONAL-F se listan en el Cuadro 1.

Cuadro 1: Reacciones adversas comunes observadas con una frecuencia de $\geq 5\%$ en un ensayo de inducción de la ovulación en EE. UU.

Clasificación por órganos y sistemas/Reacciones adversas	GONAL-F N=118^a (288 ciclos de tratamiento^b) n^c (%)
Organismo en conjunto - General	
Dolor	6 (5.1%)
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	12 (10.2%)
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	9 (7.6%)
Náusea	7 (5.9%)
Flatulencia	7 (5.9%)

Reproductivo, mujeres	
Sangrado intermenstrual	6 (5.1)
Hiperestimulación ovárica	8 (6.8%)
Quiste ovárico	17 (14.4%)

^a número total de mujeres tratadas con GONAL-F

^b hasta 3 ciclos de tratamiento por mujer

^c número de mujeres con la reacción adversa

Desarrollo de folículos múltiples como parte de un ciclo de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)

En un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, con medicamento activo comparativo llevado a cabo en los EE. UU., se administró aleatoriamente GONAL-F a un total de 56 mujeres infértiles normales ovulatorias en comparación con una urofolitropina como parte de un ciclo de ART [fertilización in vitro (IVF) o ciclo de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)]. Todas las mujeres recibieron regulación descendente de la pituitaria con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) antes de la estimulación. Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos un 5.0% de las mujeres se listan en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Reacciones adversas comunes observadas con una frecuencia de $\geq 5\%$ en un ensayo de ART en EE. UU.

Clasificación por órganos y sistemas/Reacciones adversas	GONAL-F (N=56^a) n^b (%)
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	7 (12.5%)
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	3 (5.4%)
Náusea	4 (7.1%)
Reproductivo, mujeres	

Dolor pélvico	4 (7.1)
---------------	---------

^a número total de mujeres tratadas con GONAL-F

^b número de mujeres con la reacción adversa

Inducción de espermatogénesis:

La seguridad de GONAL-F en la inducción de espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario se examinó en 3 ensayos clínicos de etiqueta abierta, no aleatorizados, en múltiples centros, multinacionales y de dosis escalonada (Ensayos 1, 2 y 3) realizados en 76 hombres adultos (de 16 a 48 años de edad) con hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario (definido como testosterona sérica de <100 ng/ml y FSH y LH bajas o normales) y azoospermia (concentración de espermatozoides de <0.1x10⁶/ml). De los 76 hombres inscritos, 63 recibieron tratamiento con GONAL-F.

Durante estos ensayos, hubo una reacción adversa grave de ginecomastia que necesitó resección quirúrgica de tejido mamario en un hombre de 50 años de edad que recibió 9 meses de tratamiento con GONAL-F. El informe de patología indicó ginecomastia sin atipia.

No hubo discontinuaciones debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas en los Ensayos 1, 2 y 3 en ≥ 2 pacientes durante el tratamiento con GONAL-F se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Reacciones adversas comunes en hombres con azoospermia e hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario que recibieron GONAL-F en los Ensayos 1, 2 y 3 de inducción de espermatogénesis

	N=63 n (%)
Acné	17 (27)
Dolor en el lugar de inyección	7 (11)
Ginecomastia	4 (6)
Seborrea	3 (5)
Fatiga	6 (10)
Reducción de libido	2 (3)

6.2 Experiencia postcomercialización

Además de los eventos adversos informados en los ensayos clínicos, se ha informado de las reacciones adversas siguientes durante el uso postcomercialización de GONAL-F. Puesto que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no se puede determinar fiablemente la frecuencia ni una relación causal con GONAL-F.

Organismo en conjunto - General: Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia incluida

Sistema respiratorio: *Exacerbación de asma*

Trastornos vasculares: *Tromboembolia*

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

GONAL-F no está indicado para mujeres embarazadas.

La incidencia de malformaciones congénitas después de cierta medida de Tecnología Reproductiva Asistida, específicamente la fertilización in vitro (IVF) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), podría ser ligeramente más alta que después de una concepción espontánea. Se piensa que esta incidencia ligeramente más alta está relacionada con diferencias en las características de los padres (por ej., edad de la madre, contexto genético de la madre y el padre, características de la esperma) y con una incidencia

más alta de gestaciones multifetales después de la IVF o la ICSI. No existen datos en humanos de que el uso de gonadotropinas (GONAL-F incluida) por sí solas o como parte de los ciclos de IVF o de ICSI aumenta el riesgo de malformaciones congénitas.

El riesgo de un aborto espontáneo (pérdida) aumenta en mujeres que han usado productos de gonadotropinas (GONAL-F incluida) para lograr un embarazo.

En estudios con animales, la administración continua de FSH humana recombinante durante el embarazo resultó en una disminución del número de fetos viables y partos difíciles y prolongados. No se ha observado ningún efecto teratogénico.

En la población general de EE. UU., el riesgo hereditario estimado de defectos mayores de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

Los datos provenientes de un número limitado de embarazos expuestos indican que no se presentan reacciones adversas a las gonadotropinas en el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal después de una estimulación ovárica controlada.

Datos en animales

Los estudios del desarrollo embriofetal con FSH humana recombinante en ratas, en los cuales las dosis se administraron durante la organogénesis, mostraron un aumento dependiente de la dosis de partos difíciles y prolongados en las madres, y aumentos dependientes de la dosis de reabsorciones, pérdidas pre y postimplantacionales y crías nacidas muertas a dosis que representan 5 y 41 veces la dosis clínica más baja de 75 unidades internacionales sobre la base del área de superficie corporal. Los estudios de desarrollo pre y postnatal con FSH humana recombinante en ratas, en los cuales las dosis se administraron desde la mitad de la gestación hasta la lactancia, mostraron partos difíciles y prolongados en todas las madres que recibieron dosis a niveles de 41 veces la dosis clínica más baja de 75 unidades internacionales sobre la base del área de superficie corporal, conjuntamente con muerte de las madres y crías nacidas muertas asociadas al parto difícil y prolongado. Esta toxicidad no se observó en madres y crías con dosis a un nivel de 5 veces la dosis clínica más baja de 75 unidades internacionales sobre la base del área de superficie corporal.

8.2 Lactancia

No hay datos sobre la presencia de GONAL-F en la leche humana, los efectos en el bebé lactante, o los efectos en la producción de leche. Puesto que la secreción de prolactina durante la lactancia puede producir una respuesta inadecuada a la estimulación ovárica, se debe aconsejar a las mujeres que no den de lactar durante el tratamiento con GONAL-F.

8.3 Mujeres y hombres de potencial reproductivo

Puesto que GONAL-F no está indicado para mujeres embarazadas, verifíquese con una prueba de embarazo negativa antes de administrar GONAL-F a una mujer [véase "Posología y administración" (2.3, 2.4)].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

La seguridad y eficacia de GONAL-F en mujeres posmenopáusicas no se ha establecido y no está indicado para esta población.

10 SOBREDOSIS

Se ha observado el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) y gestaciones múltiples en mujeres que han recibido una sobredosis de GONAL-F [véase “Advertencias y precauciones” (5.2,5.6)].

11 DESCRIPCIÓN

La folitropina alfa, una gonadotropina [hormona foliculoestimulante humana (hFSH)], es una hormona glicoproteica producida por tecnología de ADN recombinante en una línea celular derivada de ovario de hámster chino (CHO). Tiene una estructura dimérica que contiene dos subunidades glicoproteicas (alfa y beta). Las subunidades alfa y beta tienen 92 y 111 aminoácidos, respectivamente, y sus estructuras primarias y terciarias son indistinguibles de la hormona foliculoestimulante humana. El peso molecular es de aproximadamente 31 kDa (subunidad alfa de 14 kDa y subunidad beta de 17 kDa).

GONAL-F (folitropina alfa) para inyección es un polvo liofilizado estéril para uso previsto como inyección subcutánea después de su reconstitución.

Cada vial de dosis múltiple de GONAL-F contiene 450 unidades internacionales (33 mcg) o 1050 unidades internacionales (77 mcg) de folitropina alfa y los ingredientes inactivos fosfato de sodio dibásico (0.89 mg), fosfato de sodio monobásico (0.39 mg) y sucrosa (30 mg). Se puede utilizar ácido fosfórico y/o hidróxido de sodio antes de la liofilización para ajuste del pH. Después de su reconstitución con 1 ml del agua bacteriostática suministrada para inyección (alcohol bencílico al 0.9%) USP, la concentración resultante es de 600 UI/ml con un pH de aproximadamente 6.5 a 7.5.

Bajo las condiciones de almacenamiento actuales, GONAL-F puede contener hasta un 10% de folitropina alfa oxidada.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

GONAL-F estimula el crecimiento folicular ovárico en mujeres que no tienen deficiencia ovárica primaria. A fin de que inducir maduración final del folículo y ovulación en ausencia de un aumento rápido de los niveles de la LH endógena, se debe administrar gonadotropina coriónica humana (hCG) luego de la administración de GONAL-F cuando el monitoreo de la paciente indica que se ha logrado suficiente desarrollo folicular.

GONAL-F estimula la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico cuando se administra con hCG.

12.2 Farmacodinámica

La inhibina sérica, el estradiol y el volumen folicular total respondieron en función del tiempo, con una variabilidad pronunciada entre las mujeres, en voluntarias saludables a quienes se les administró GONAL-F. El efecto farmacodinámico fue retrasado con respecto a la concentración sérica de FSH. Los niveles de inhibina sérica respondieron con el menor retraso y decayeron rápidamente después de la discontinuación de GONAL-F. El crecimiento folicular fue el más retrasado y continuó incluso después de la discontinuación de GONAL-F, y después de que decayeron los niveles séricos de FSH. El volumen folicular máximo se correlacionó mejor con los niveles pico de inhibina y estradiol que con la concentración de FSH. Un aumento de la

inhibina fue un índice temprano del desarrollo folicular.

Se encontró que los niveles séricos de FSH tras la administración de dosis fijas (durante los primeros cinco días) y luego de dosis ajustadas de GONAL-F eran predictores deficientes de la tasa de crecimiento folicular. Niveles séricos altos de FSH anteriores al tratamiento podrían ser predictivos de tasas de crecimiento folicular más bajas.

Los niveles de inhibina alcanzaron una meseta durante todo el periodo de administración y luego regresaron a la línea de base, a pesar de una alta variación entre hombres y la ausencia de regulación descendente en hombres voluntarios saludables a quienes se les administró GONAL-F.

12.3 Farmacocinética

Se determinó la farmacocinética de una dosis única y en estado estacionario de la folitropina alfa luego de administración subcutánea de GONAL-F a mujeres voluntarias saludables con regulación descendente, hombres voluntarios adultos saludables, y mujeres con regulación descendente de la pituitaria que se están sometiendo a fertilización in vitro y transferencia de embriones (IVF/ET). Los parámetros farmacocinéticos de la folitropina alfa después de la administración subcutánea de GONAL-F se presentan en el Cuadro 4.

Cuadro 4: Parámetros farmacocinéticos (media ± DE) de folitropina alfa

Población	Mujeres			Hombres	
	Voluntarias saludables		Pacientes de IVF/ET	Voluntarios saludables	
Dosis (IU)	Dosis única (150 IU)	Dosis múltiple (7 x 150 IU)	Dosis múltiple (5 x 225 IU)	Dosis única (225 IU)	Dosis múltiple (7 x 225 IU)
Información general					
AUC (IU*hr/L)	176 ± 87	187 ± 61 ^a	---	220 ± 109	186 ± 23 ^a
C _{max} (IU/L)	3 ± 1	9 ± 3	---	2.5 ± 0.8	8.3 ± 0.9
Absorción					
Biodisponibilidad absoluta (%)	66 ± 39	---	---	---	---
T _{max} (hr)	16 ± 10	8 ± 6	---	20 ± 14	10.7 ± 6.7
Distribución					
Vd aparente (L)	-----	---	10 ± 3	---	---
Eliminación^b					
t _{1/2} terminal (hr) ^c	24 ± 11	24 ± 8	32	41 ± 14	32 ± 4
CL/F (L/hr) ^d	-----	---	0.7 ± 0.2	0.86 ± 0.48	0.90 ± 0.12

AUC=área bajo la curva concentración-tiempo; CL/F=depuración aparente; C_{max}=concentración sérica pico; T_{max}=tiempo de C_{max}; t_{1/2}=media vida; Vd=volumen de distribución

^a AUC en estado estacionario 144 hr-168 hr (después de la 7^a dosis subcutánea diaria)

^b No se ha estudiado el metabolismo de la folitropina alfa en humanos.

^c La tasa de eliminación de la folitropina alfa después de administración subcutánea depende de la tasa de absorción.

^d La depuración aparente fue comparable a la de voluntarios saludables.

Poblaciones específicas

Peso corporal

La tasa de absorción de la folitropina alfa disminuye a medida que aumenta el índice de masa corporal (BMI).

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de interacción farmacológica de la folitropina alfa.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, daño ocasionado a la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de GONAL-F. Sin embargo, la folitropina alfa no demostró ninguna actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su toxicidad genética potencial, entre ellas, pruebas de mutación de células bacterianas y mamíferas, una prueba de aberración cromosómica y una prueba de micronúcleos.

Se ha informado de daño ocasionado a la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (superiores o iguales a 40 unidades internacionales por kg por día, superiores o iguales a 5 veces la dosis clínica más baja de 75 unidades internacionales) por periodos prolongados, en forma de reducción de la fecundidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Inducción de la ovulación

Se examinó la seguridad y eficacia de GONAL-F en un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en múltiples centros, controlado con medicamento activo, realizado en los EE. UU. en mujeres infértiles oligoanovulatorias. A las mujeres se les asignó aleatoriamente a recibir GONAL-F administrada subcutáneamente, o un producto de urofolitropina de comparación administrado intramuscularmente.

El parámetro de eficacia primario fue la tasa de ovulación. Doscientas treinta y dos mujeres recibieron tratamiento con hasta tres ciclos de GONAL-F (118 mujeres) o con urofolitropina (114 mujeres).

Los resultados de la ovulación en las mujeres que recibieron tratamiento con GONAL-F en por lo menos un ciclo se resumen en el Cuadro 5.

Cuadro 5: Tasas de ovulación acumulativa y embarazo clínico en un ensayo de inducción de la ovulación

Ciclo	Gonal-F (n=118)	
	Porcentaje acumulativo ^a de ovulación	Tasa acumulativa ^a de embarazo clínico ^d
Ciclo 1	58% ^b	13% ^c
Ciclo 2	72% ^c	25% ^c
Ciclo 3	81% ^c	37% ^c

^aLas tasas acumulativas se determinaron por mujer a lo largo de los ciclos 1, 2 y 3.

^bNo inferior a la FSH humana recombinante comparativa, basándose en un análisis “por intención de tratar”, con un intervalo bilateral de confianza del 95%.

^cResultados secundarios de eficacia. El ensayo no estaba estructurado para demostrar las diferencias en estos resultados.

^dUn embarazo clínico se definió como un embarazo en el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) por ecografía en el día 34-36 después de la administración de hCG.

De las 44 mujeres en el grupo de GONAL-F que lograron un embarazo clínico, el 22.7% no llegó a un embarazo a término, el 63.6% tuvo nacimientos únicos y el 13.7% tuvo nacimientos múltiples.

Se realizó un ensayo adicional aleatorizado, de etiqueta abierta, multinacional, en múltiples centros, con medicamento activo de comparación, en mujeres infértiles oligoanovulatorias que no lograron ovular o concebir después de un tratamiento adecuado con citrato de clomifeno. Los resultados primarios de eficacia del porcentaje acumulativo de ovulación en el Ciclo 1 fueron similares a los presentados en el Cuadro 5 del ensayo de inducción de la ovulación en EE. UU.

14.2 Desarrollo de folículos múltiples como parte de un ciclo de Tecnología Reproductiva Asistida (ART):

La eficacia de GONAL-F en la ART se evaluó en un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en centros múltiples, controlado con medicamento activo, realizado en los EE. UU. en mujeres infértiles ovulatorias que están recibiendo estimulación de folículos múltiples para fertilización in vitro (IVF) y transferencia de embriones (ET). Todas las mujeres recibieron un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para regulación descendente de la pituitaria antes de la aleatorización y administración de GONAL-F (n=56) o un producto de urofollitropina de comparación (n=58). El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de folículos preovulatorios maduros en el día de la administración de hCG. El ensayo no estaba estructurado para demostrar diferencias en los resultados secundarios.

Los resultados del tratamiento con un solo ciclo de IVF con estimulación controlada con GONAL-F se resumen en el Cuadro 6.

Cuadro 6: Resultados del tratamiento con GONAL-F en un ensayo de fertilización in vitro en mujeres ovulatorias

	Gonal-F (n=56)
Número medio de folículos de ≥ 14 mm de diámetro en el día de administración de hCG ^a (n=50)	7.2
Número medio de ovocitos recuperados por paciente ^b (n=49)	9.3
E2 sérico medio (pg/ml) en el día de administración de hCG ^b (n=46)	1221
Duración media del tratamiento en días (rango) ^b (n=56)	10.1 (5-15)
Tasa de embarazo clínico ^c por intento ^b (n=56)	20%
Tasa de embarazo clínico ^c por transferencia de embriones ^b (n=47)	23%

^aResultado primario de eficacia

^bResultados secundarios de eficacia. El ensayo no estaba estructurado para demostrar diferencias en estos resultados.

^cUn embarazo clínico se definió como un embarazo en el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) por ecografía en el día 34-36 después de la administración de hCG.

En el grupo de 11 mujeres que recibieron GONAL-F y lograron un embarazo clínico, el 36.3% no llegó a un embarazo a término, el 36.3% tuvo nacimientos únicos y el 27.3% tuvo nacimientos múltiples.

Un estudio adicional aleatorizado, de etiqueta abierta, multinacional, en centros múltiples, en mujeres infértiles ovulatorias se realizó en países fuera de EE. UU. A las mujeres se les asignó aleatoriamente a recibir ya sea GONAL-F por administración subcutánea (60 mujeres) o urofollitropina por administración intramuscular (63 mujeres) después de regulación descendente de la pituitaria con un agonista de GnRH. El parámetro principal de valoración de la eficacia fue el número de folículos preovulatorios maduros en el día de la administración de hCG. Los resultados a lo largo de un solo ciclo de IVF respecto al resultado primario de eficacia de folículos preovulatorios maduros en el día de la administración de hCG fueron similares a los resultados primarios de eficacia presentados en el Cuadro 6 respecto al ensayo con ART en los EE. UU.

14.3 Inducción de espermatogénesis en hombres

La eficacia de GONAL-F administrada concomitantemente con gonadotropina coriónica humana (hCG) para la inducción de espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico se estableció en tres ensayos clínicos de etiqueta abierta, sin control, no aleatorizados, en centros múltiples, multinacionales y de dosis escalonada (ensayos 1, 2 y 3) realizados en 78 hombres adultos (de 16 a 48 años de edad) con hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario (definido como <100 ng/ml de testosterona sérica y FSH y LH bajas o normales) y azoospermia (<0.1x10⁶/ml de concentración de espermatozoides). Era requisito que los hombres al ingresar al estudio tuvieran niveles normales de cortisol sérico y prolactina y sean eutiroides. Se requirió que los hombres menores de 21 años tuvieran anosmia confirmada o una edad ósea documentada de >15 años de edad para ser aptos para participar en el estudio. Los hombres inscritos recibieron tres a seis meses de tratamiento previo con hCG por inyección para normalizar los niveles de testosterona sérica, seguido de 18 meses de tratamiento con GONAL-F y hCG.

De los 78 hombres inscritos en los ensayos, 63 hombres fueron tratados con GONAL-F y hCG.

Las características de las poblaciones de los ensayos se muestran en el Cuadro 7.

Cuadro 7. Características de las poblaciones de ensayo en los Ensayos 1, 2 y 3

	Ensayo 1 N=32	Ensayo 2 N=10	Ensayo 3 N=36
Mediana de edad (rango) (años)	26 (16-48)	37 (26-48)	30 (20-44)
Raza n(%)			
Caucásica	31 (97)	7 (70)	31 (86)
Asiática	1 (3)	3 (30)	3 (8)
Afroamericana	0	0	0
Otra	0	0	2 (6)
Tratamiento previo con gonadotropina (FSH) o agonista** de GnRH* (%)	0	5 (50)	4 (11)
Media de volumen (desviación estándar) de testes (ml)***	2 (1)	5 (3)	4 (1)
N(%) con anosmia (i.e., diagnóstico de síndrome de Kallmann)	12 (37)	2 (20)	13 (36)

*Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

**Prohibido en el Ensayo 1

***Se requirió que la media de volumen testicular sea <4 ml en el Ensayo 1 y <6 ml en el Ensayo 3. No se consideró el tamaño testicular para la inscripción en el Ensayo 2.

La principal medición de la eficacia en todos los ensayos fue la proporción de hombres que lograron una densidad de espermatozoides de $\geq 1.5 \times 10^6/\text{ml}$ durante el tratamiento con GONAL-F. El embarazo (clínico y químico) en las parejas de los hombres que deseaban fertilidad fue un criterio secundario de valoración. Los resultados de la eficacia en los hombres que recibieron por lo menos una dosis de GONAL-F y que tuvieron por lo menos una evaluación de seguimiento se resumen en el Cuadro 8 y el Cuadro 9.

Cuadro 8: Proporción de hombres que recibieron GONAL-F y lograron una densidad de espermatozoides de $\geq 1.5 \times 10^6/\text{ml}$

	Ensayo 1 (n=26)	Ensayo 2 (n=8)	Ensayo 3 (n=29)
Concentración de espermatozoides $\geq 1.5 \times 10^6/\text{ml}$			
Sí	12 (46.2%)	5 (62.5%)	20 (80%)
No	14 (53.8%)	3 (37.5%)	5 (20%)
Ausente			4
Intervalo de confianza del 95%	(26.6% - 66.6%)	(24.5% - 91.5%)	(40.7% - 82.8%)

Cuadro 9: Resultado de embarazo en parejas de hombres que deseaban fertilidad

	Ensayo 1 (n=7)*	Ensayo 2 (n=10)*	Ensayo 3 (n=26)*,
Embarazo	6 (86%)	3 (30%)	5 (19%)
Embarazo no llegó a término	1 (14%)	1 (10%)	2 (8%)
Nacimiento único con vida de un embarazo a término	5 (71%)	2 (20%)	3 (11%)

*N refleja el número de parejas que deseaban un embarazo que tenían una pareja a la fecha de inscripción, ya que no todos los hombres inscritos deseaban fertilidad.

El tiempo hasta lograr una densidad de espermatozoides de $\geq 1.5 \times 10^6/\text{ml}$ se resume en el Cuadro 10.

Cuadro 10: Tiempo hasta lograr una densidad de espermatozoides de $\geq 1.5 \times 10^6/\text{ml}$ en hombres que recibieron GONAL-F

	Ensayo 1 (n=26)	Ensayo 2 (n=8)	Ensayo 3 (n=29)
Número (%) de hombres que lograron la concentración de espermatozoides			22 (76)
n	12 (46)	5 (62)	
Tiempo (meses) hasta una concentración de espermatozoides de $\geq 1.5 \times 10^6/\text{ml}$ Mediana	12.4	9.1	9
Rango	(2.7 – 18.1)	(8.8 – 11.7)	(2.8 – 18.2)

16 Presentación/Almacenamiento y manejo

16.1 Presentación

GONAL-F (folitropina alfa) para inyección es un polvo liofilizado blanco estéril en viales de dosis múltiples de 450 unidades internacionales por vial o de 1050 unidades internacionales por vial.

Se ofrece en las siguientes presentaciones de paquetes:

NDC 44087-9030-1 - Un vial de dosis múltiples de GONAL-F de 450 unidades internacionales, una jeringa de 1 ml prellenada con diluyente de agua bacteriostática para inyección USP (alcohol bencílico al 0.9%), y seis jeringas de administración calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) con una aguja fija de calibre 27 x 0.5 pulgadas.

NDC 44087-9070-1 - Un vial de dosis múltiples de GONAL-F de 1050 unidades internacionales, una jeringa de 2 ml prellenada con diluyente de agua bacteriostática para inyección USP (alcohol bencílico al 0.9%), y diez jeringas de administración calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) con una aguja fija de calibre 27 x 0.5 pulgadas.

16.2 Almacenamiento y manejo

Almacene los viales en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) o a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F).

Almacene la solución reconstituida en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) o a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F) y deseche la solución que no se haya usado después de 28 días. Proteja de la luz [véase *“Posología y administración”* (2.2)].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique a mujeres y hombres que lean la ficha técnica para pacientes aprobada por la FDA (información para el paciente e instrucciones de uso).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxis

Indique a mujeres y hombres que suspendan el uso de GONAL-F y obtengan atención médica inmediata si se presenta algún signo o síntoma de una reacción de hipersensibilidad [véase *“Advertencias y precauciones”* (5.1)].

Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)

Informe a las mujeres acerca de los riesgos de OHSS [véase *“Advertencias y precauciones”* (5.2)] y los trastornos asociados al OHSS, entre ellos, complicaciones pulmonares y vasculares [véase *“Advertencias y precauciones”* (5.3)] y torsión ovárica [véase *“Advertencias y precauciones”* (5.4)], con el uso de GONAL-F. Indique a las mujeres que obtengan atención médica si se presenta alguno de estos trastornos.

Agrandamiento ovárico anormal

Informe a las mujeres de los riesgos asociados a agrandamiento ovárico anormal que pueden ocurrir con el tratamiento con GONAL-F. Si los ovarios se encuentran anormalmente grandes en el último día del tratamiento con GONAL-F, informe a las mujeres que no se les debe administrar hCG y que eviten las relaciones sexuales [véase *“Advertencias y precauciones”* (5.5)].

Gestación y parto multifetal

Informe a la mujer y a su pareja del riesgo potencial de gestación y parto multifetal antes de empezar el tratamiento con GONAL-F [véase *“Advertencias y precauciones”* (5.6)].

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres que la incidencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) después de cierta medida de Tecnología Reproductiva Asistida (ART) (específicamente la fertilización in vitro (IVF) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides) podría ser ligeramente más alta que después de una concepción espontánea [véase “Advertencias y precauciones” (5.7)].

Embarazo ectópico

Informe a las mujeres que están recibiendo ART que la incidencia de un embarazo ectópico podría aumentar con estos procedimientos, especialmente en mujeres con anormalidades tubáricas. Indique a las mujeres que queden embarazadas y tengan dolor abdominal/pélvico (especialmente a un lado), dolor de hombro, cuello o rectal, y náuseas y vómitos, que obtengan atención médica inmediata [véase “Advertencias y precauciones” (5.8)].

Aborto espontáneo

Informe a las mujeres que el riesgo de aborto espontáneo (pérdida) aumenta con los productos de gonadotropina (GONAL-F incluido). Sin embargo, no se ha establecido una causalidad. El mayor riesgo podría ser un factor de la infertilidad subyacente [véase “Advertencias y precauciones” (5.9)].

Lactancia

Indique a las mujeres que no den de lactar porque la secreción de prolactina durante la lactancia puede producir una respuesta inadecuada a la estimulación ovárica con GONAL-F [véase “Uso en poblaciones específicas” (8.2)].

Posología y uso de GONAL-F Multidosis

Dé a mujeres y hombres instrucciones sobre el uso correcto y la posología de GONAL-F [véase “Posología y administración” (2.3, 2.4 2.5)].

Advierta que es desaconsejable cambiar la dosis o el cronograma de administración salvo bajo las indicaciones de un proveedor de atención médica.

Duración y monitoreo necesario de pacientes que reciben tratamiento con GONAL-F

Antes de comenzar el tratamiento con GONAL-F, informe a mujeres y hombres del compromiso de tiempo y los procedimientos de monitoreo necesarios para el tratamiento [véase “Posología y administración” (2.3, 2.4, 2.5) y “Advertencias y precauciones” (5.11)].

Instrucciones para dosis omitidas

Informe a mujeres y hombres que si omiten o se olvidan de tomar una dosis de GONAL-F, no deben duplicar la dosis siguiente y deben llamar a su proveedor de atención médica para recibir instrucciones adicionales respecto a la toma de las dosis.

Fabricado por:
EMD Serono, Inc.,
Rockland, MA 02370 U.S.A.
Licencia EE. UU. N° 1773
Actualizado: 11/2023

Actualizado 11/2023