GONAL-f Multidosis
(follitropina alfa para inyección)

Pasos para la autoinyección de GONAL-F® Multidosis

Un enfoque flexible para la dosificación

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

INDICACIONES

GONAL-F® Multidosis es un medicamento recetado que contiene hormona folículoestimulante (FSH). GONAL-F Multidosis se usa en:

Mujeres infértiles para:

- ayudar a que los ovarios sanos se desarrollen (maduren) y liberen un óvulo, para ayudarla a quedar embarazada;
- hacer que los ovarios produzcan múltiples óvulos (más de uno) como parte de un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA).

Hombres infértiles para:

- ayudar a desarrollar y producir espermatozoides maduros.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS

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

- tiene alergia a la FSH humana recombinante o a cualquiera de los ingredientes de GONAL-F Multidosis. Consulte el final de la información para el paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de GONAL-F Multidosis;
- tiene un alto nivel de FSH en la sangre, que indica que sus ovarios (solo mujeres) o testículos (solo hombres) no funcionan en absoluto;
- tiene problemas de tiroides, suprarrenales o pituitarios no controlados;
- tiene un tumor en los órganos sexuales (útero, ovarios o testículos) o en las mamas;
- tiene un tumor en el cerebro, como un tumor en la glándula pituitaria o el hipotálamo.

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

- presenta un sangrado anormal del útero o la vagina por una causa desconocida;
- tiene quistes ováricos u ovarios grandes por una causa desconocida.

Antes de comenzar a usar GONAL-F Multidosis, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene o ha tenido asma;
- un proveedor de atención médica le ha dicho que tiene un mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos (trombosis);
- alguna vez ha tenido un coágulo sanguíneo (trombosis) o alguien de su familia alguna vez ha tenido un coágulo sanguíneo (trombosis);
- le han practicado una cirugía de estómago (abdominal).

PARA LAS MUJERES. Antes de comenzar a usar GONAL-F Multidosis, informe a su proveedor de atención médica si:

- ha tenido torsión de ovario;
- tuvo o tiene un quiste en el ovario;
- tiene enfermedad de ovario poliquístico;
- está embarazada o cree que podría estarlo. GONAL-F Multidosis no es para mujeres embarazadas. Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de comenzar a usar GONAL-F Multidosis;
- está dando de mamar. No se conoce si GONAL-F Multidosis pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si tomará GONAL-F Multidosis o dará de mamar. No debería hacer ambas cosas;
- no es una persona adulta. GONAL-F Multidosis no es para niños. No se sabe si GONAL-F Multidosis es seguro para los niños ni si funciona en ellos.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de estos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debería usar GONAL-F Multidosis?

- Lea las "**Instrucciones de uso**" que vienen con GONAL-F Multidosis para obtener información sobre la forma correcta de utilizar GONAL-F Multidosis.
- Use GONAL-F Multidosis exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- GONAL-F Multidosis se administra mediante una inyección debajo de la piel. Puede inyectar GONAL-F Multidosis debajo de la piel del estómago (abdomen), la parte superior del brazo o la parte superior de la pierna.
- **No** se inyecte GONAL-F Multidosis en casa hasta que su proveedor de atención médica le haya indicado cuál es la forma correcta de hacerlo.
- Cambie el lugar de la inyección tal como le mostró su proveedor de atención médica.
- **No** cambie la dosis ni la hora programada para usar GONAL-F Multidosis a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Si omite u olvida aplicarse una dosis, no duplique la siguiente dosis. Pídale instrucciones a su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica realizará análisis de hormonas en sangre y orina mientras usted usa GONAL-F Multidosis. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para que le hagan análisis de sangre y orina cuando se le indique.
- Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta acerca de la dosis o sobre cómo usar GONAL-F Multidosis.

Mujeres:

Su proveedor de atención médica podría realizarle ecografías de los ovarios. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para que le realicen ecografías.

Hombres:

Su proveedor de atención médica podría analizarle el semen mientras usa GONAL-F Multidosis. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para proveer una muestra de semen para ser analizada.

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

GONAL-F Multidosis podría causar efectos secundarios graves en mujeres y hombres, que incluyen los siguientes:

Reacciones alérgicas graves. Las mujeres o los hombres que hayan usado GONAL-F Multidosis en el pasado pueden presentar una reacción alérgica grave inmediata al volver a usar GONAL-F Multidosis. Esta reacción alérgica grave puede provocar la muerte. Si presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica grave, deje de usar GONAL-F Multidosis y diríjase de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano:

- falta de aire
- hinchazón de la cara
- picazón, protuberancias rojas o sarpullido en la piel (urticaria)

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

Coágulos sanguíneos. GONAL-F Multidosis puede aumentar la probabilidad de que se formen coágulos en los vasos sanguíneos. Los coágulos pueden provocar:

- problemas de los vasos sanguíneos (tromboflebitis)
- ataque cerebral
- pérdida del brazo o la pierna
- coágulo sanguíneo en el pulmón (embolia pulmonar)
- ataque cardíaco

GONAL-F Multidosis podría causar efectos secundarios graves en mujeres, que incluyen los siguientes:

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO). El SHO es un efecto secundario grave y común. El uso de GONAL-F Multidosis puede causar SHO. El SHO es una afección médica grave que puede presentarse cuando los ovarios producen demasiados óvulos (están sobreestimulados). El SHO puede provocar que se acumule líquido repentinamente en el área del estómago, el pecho y el corazón, y puede causar la formación de coágulos sanguíneos. En casos raros, el SHO ha causado la muerte. El SHO también puede presentarse después de dejar de usar GONAL-F Multidosis. Deje de usar GONAL-F Multidosis y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas de SHO, que incluyen los siguientes:

- dificultad para respirar
- dolor intenso en la zona inferior del estómago (pélvica)
- aumento del peso corporal
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- disminución de la producción de orina

Torsión del ovario. GONAL-F Multidosis puede aumentar la posibilidad de que el ovario se tuerza si usted ya tiene ciertas afecciones, como SHO, embarazo y cirugía abdominal previa.

Consulte la Información importante sobre riesgos que continúa en la página 2 y la Información de prescripción, la Información del paciente y las Instrucciones de uso (IFU) completas que la acompañan.

Cómo usar GONAL-F Multidosis

No se inyecte GONAL-F Multidosis en casa hasta que su proveedor de atención médica le haya enseñado cuál es la forma correcta de hacerlo. GONAL-F Multidosis se inyecta debajo de la piel del área del estómago (abdomen), la parte superior del brazo o la parte superior de la pierna. Elija un lugar de inyección diferente cada día para minimizar la irritación.

Lea con atención las siguientes instrucciones.

PREPARACIÓN: Antes de comenzar

30 MIN.

Saque el medicamento del refrigerador unos 30 minutos antes de usarlo y déjelo entibiar a temperatura ambiente.

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

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

1. un vial de GONAL-F Multidosis
2. una jeringa de inyección de dosificación personalizada de GONAL-F Multidosis (IU FSH), diseñada exclusivamente para usar con este producto
3. una jeringa precargada con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9%)

También necesitará:

- dos hisopos con alcohol
- un recipiente para objetos punzantes

Cómo mezclar el polvo y el agua para preparar el medicamento

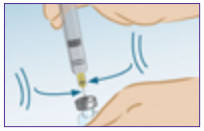
Con el pulgar, quite la tapa de plástico del vial y limpie la parte superior del tapón del vial con una gasa con alcohol.

Gire y retire con cuidado la tapa protectora de la jeringa precargada con agua bacteriostática.

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

Sostenga el vial en posición vertical con el fondo sobre una superficie plana e inserte la aguja hacia abajo a través del círculo central marcado en el tapón de goma del vial.

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



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

Deseche de inmediato la aguja y la jeringa en el recipiente para objetos punzantes aprobado por la FDA.

No use esta aguja o la jeringa para inyectarse la dosis.

Consulte las preguntas frecuentes para eliminar de forma segura agujas, jeringas y viales usados.

Cómo preparar la dosis y el lugar de la inyección

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

Limpie el tapón de goma del vial con un hisopo con alcohol. Retire el envoltorio y retire con cuidado la tapa de la aguja de la jeringa de inyección de dosificación personalizada.

Sostenga firmemente el vial sobre una superficie plana e inserte la aguja a través del círculo central marcado en el tapón de goma.

Con la aguja insertada, coloque el vial boca abajo de manera que la aguja apunte hacia el techo.

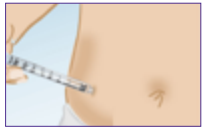
Lentamente, tire del émbolo hasta que la jeringa se llene un poco más allá de la marca de la dosis recetada.

Lentamente, empuje el émbolo hasta llegar a la dosis prescrita y hasta que desaparezcan todas las burbujas de aire y aparezca una gota de líquido en la punta de la aguja. Luego, retire la aguja de la jeringa del vial, vuelva a tapar la aguja y colóquela sobre una superficie limpia y plana. La jeringa ya está lista para usar.

Elija un lugar de inyección. Limpie la piel en el lugar elegido con el segundo hisopo con alcohol.

Cómo inyectar la dosis

Destape la jeringa y luego pellizque con una mano la piel alrededor del lugar de la inyección, que ha limpiado previamente.



GONAL-F Multidosis se administra mediante una inyección debajo de la piel. Inserte toda la longitud de la aguja en la piel en un ángulo de 90°; luego suelte la piel pellizcada. Presione lentamente el émbolo hasta que se inyecte todo el medicamento.

Retire la aguja de la piel y deseche correctamente todas las agujas, las jeringas y los viales en el recipiente para objetos punzantes. No reutilice ni comparta jeringas o agujas.

Consulte las preguntas frecuentes para eliminar de forma segura agujas, jeringas y viales usados.

Preguntas frecuentes

¿Cómo elimino correctamente los elementos utilizados para administrar el medicamento?

Todas las agujas, las jeringas y los viales utilizados deben desecharse en un recipiente para desechar objetos punzantes aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) inmediatamente después de su uso.

Si no tiene un recipiente para objetos punzantes, **no tire agujas, jeringas ni viales sueltos en el basurero de su casa**. En su lugar, use un contenedor que:

- esté hecho de plástico resistente;
- se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a los pinchazos;
- esté vertical y estable durante el uso;
- sea resistente a las filtraciones;
- esté debidamente etiquetado para advertir que contiene residuos peligrosos.

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

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

Comuníquese con su médico si recibe más cantidad de GONAL-F de la prescrita o experimenta dolor intenso o hinchazón en el estómago o el área pélvica, malestar estomacal intenso, vómitos y aumento de peso.

¿Puedo usar el medicamento si lo dejé afuera en un automóvil mientras hacía frío o calor?

GONAL-F Multidosis debe conservarse lejos de la luz. Los viales (mezclados o sin mezclar) se pueden almacenar en el refrigerador o a temperatura ambiente entre 36 °F y 77 °F. Deseche de forma segura cualquier solución mezclada después de 28 días. Para obtener más información sobre cómo almacenar el medicamento, llame al soporte de Fertility LifeLines™ al 1-866-538-7879 o comuníquese con su proveedor de atención médica.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

La torsión de ovario podría provocar la interrupción del flujo sanguíneo al ovario.

Ovarios demasiado grandes. GONAL-F Multidosis puede provocar que los ovarios sean anormalmente grandes. Los síntomas de los ovarios grandes incluyen hinchazón o dolor en la zona inferior del estómago (pélvica).

Embarazo y nacimiento de bebés múltiples. GONAL-F Multidosis puede aumentar las probabilidades de tener un embarazo con más de un bebé. Tener un embarazo y dar a luz a más de un bebé a la vez aumenta el riesgo de salud para usted y sus bebés. Su proveedor de atención médica debe informarle sobre sus probabilidades de tener partos múltiples.

Defectos de nacimiento. Un bebé que nace después de un ciclo de TRA puede presentar una mayor probabilidad de tener defectos de nacimiento. Las probabilidades de tener un bebé con defectos de nacimiento pueden aumentar en virtud de:

- su edad
- ciertos problemas con los espermatozoides
- sus antecedentes genéticos y los de su pareja
- un embarazo de más de un bebé a la vez

Embarazo ectópico (embarazo fuera del útero). GONAL-F Multidosis puede aumentar la probabilidad de tener un embarazo anormal fuera del útero. Las probabilidades de tener un embarazo fuera del útero aumentan si además tiene problemas en las trompas de Falopio. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas de un embarazo ectópico, que incluyen los siguientes:

- dolor de estómago o pélvico, especialmente en un lado
- dolor de espalda
- dolor de cuello
- dolor en el recto
- náuseas y vómitos

Aborto espontáneo. La probabilidad de perder un embarazo temprano puede aumentar si tuvo dificultades para quedar embarazada.

Tumores en el ovario. Si ha usado medicamentos como GONAL-F Multidosis más de una vez para quedar embarazada, podría presentar una mayor probabilidad de desarrollar tumores en el/los ovario/s (incluso cáncer).

Los efectos secundarios comunes de GONAL-F Multidosis incluyen los siguientes:

En mujeres:

- quiste de ovario
- dolor de cabeza
- SHO
- dolor de estómago
- dolor pélvico
- náuseas
- gases
- sangrado entre períodos

En hombres:

- problemas dérmicos
- crecimiento de los senos
- dolor en el lugar de la inyección
- seborrea
- cansancio

Hable con su proveedor de atención médica si presenta algún efecto adverso que lo preocupe o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de GONAL-F Multidosis. Para obtener más información, pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088.

Consulte la Información de prescripción, la Información para el paciente y las Instrucciones de Uso (IFU) completas de GONAL-F Multidosis que se proporcionan con este bloc de notas y en la caja del producto, o consulte en línea.

MÁS APOYO

Escanee el código QR para ver un video de la inyección de GONAL-F Multidosis (folitropina alfa para inyección)

Para obtener más materiales de apoyo, visite **EMDSeronoFertility.com.**

©2021 Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, o sus filiales. Todos los derechos reservados. EMD Serono es la empresa de salud de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania en los EE. UU. y Canadá. GONAL-F es una marca registrada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, o sus filiales.
US-MLD-00007 08/21

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar GONAL-F® de forma segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de Gonal-F®

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y forma de administración	12/20
Contraindicaciones (4)	12/20
Advertencias y precauciones	
Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (5.1)	12/20
Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (5.2)	12/20
Complicaciones pulmonares y vasculares (5.3)	12/20
Torsión ovárica (5.4)	12/20
Agrandamiento ovárico anormal (5.5)	12/20
Toxicidad embriofetal (5.7)	12/20
Embarazo ectópico (5.8)	12/20
Aborto espontáneo (5.9)	12/20
Neoplasias ováricas (5.10)	12/20

INDICACIONES Y USO

GONAL-F es una gonadotropina indicada para:

- Mujeres:
  - Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles oligoanovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no se debe a insuficiencia ovárica primaria. (1.1)
  - Desarrollar múltiples folículos en mujeres infértiles ovulatorias como parte de ciclos con tecnología de reproducción asistida (TRA). (1.2)
- Hombres:
  - Inducir la espermatogénesis en hombres infértiles con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario cuya causa de infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria. (1.3)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Inducción de la ovulación (2.3)

- Dosis inicial del primer ciclo: 75 unidades internacionales diarias de GONAL-F durante 14 días, administradas por vía subcutánea
- Dosis individualizadas después de 14 días
- No administrar dosis superiores a 300 unidades internacionales por día

Desarrollo de múltiples folículos en tecnología de reproducción asistida (TRA) (2.3)

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

Hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico y azoospermia (2.4)

- Administrar junto con la gonadotropina coriónica humana (hCG).
- Antes de la terapia concomitante con GONAL-F y hCG, realice un tratamiento previo con 1,000 a 2,250 unidades USP de hCG solo dos o tres veces por semana para alcanzar niveles normales de testosterona sérica, lo que puede llevar de 3 a 6 meses.
- Después de la normalización de la testosterona sérica, administre 150 unidades internacionales de GONAL-F por vía subcutánea tres veces por semana y 1,000 unidades USP de hCG (o la dosis requerida para mantener los niveles séricos de testosterona dentro del rango normal) tres veces por semana.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 600 unidades internacionales por ml en viales de dosis múltiples de 450 unidades internacionales.(3)
- Para inyección: 600 unidades internacionales por ml en viales de dosis múltiples de 1050 unidades internacionales. (3)

CONTRAINDICACIONES

GONAL-F está contraindicado en mujeres y hombres que presenten lo siguiente (4):

- Antecedentes de hipersensibilidad a productos que contienen hormona foliculoestimulante (FSH) o a uno de sus excipientes
- Concentraciones elevadas de FSH, lo que indica insuficiencia gonadal primaria
- Endocrinopatías no gonadales no controladas
- Tumores dependientes de hormonas sexuales en el aparato reproductor y órganos accesorios
- Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo

GONAL-F también está contraindicado en mujeres que presenten lo siguiente (4):

- Hemorragia uterina anormal de origen desconocido
- Quiste ovárico o agrandamiento de origen desconocido

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: si esto ocurre, inicie la terapia adecuada que incluya medidas de apoyo y suspenda la administración de Gonal-F (5.1)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica: si es grave, suspenda la administración de gonadotropinas, incluida la hCG, y determine si la mujer debe ser hospitalizada. El tratamiento se dirige principalmente a los síntomas, y generalmente debe consistir en reposo en cama, administración de líquidos y electrolitos y analgésicos. (5.2)
- Complicaciones pulmonares y vasculares: en las mujeres con factores de riesgo reconocidos, los beneficios de la inducción de la ovulación y de la TRA deben considerarse en función de los riesgos. Durante o después del uso de GONAL-F, controle los eventos tromboembólicos venosos o arteriales. (5.3)
- Torsión ovárica: el diagnóstico temprano y la detorsión inmediata pueden limitar el daño en el ovario causado por la reducción del flujo sanguíneo. (5.4)
- Agrandamiento ovárico anormal: si los ovarios están anormalmente agrandados en el último día de la terapia con GONAL-F, informe a las mujeres que no se administren hCG y eviten tener relaciones sexuales (5.5)
- Gestación y parto multifetales: la tasa de partos múltiples depende de la cantidad de embriones transferidos. Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-F, se debe advertir a la mujer y a su pareja sobre el posible riesgo de gestación y parto multifetales. (5.6)
- Toxicidad embriofetal: informe a las mujeres que la incidencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras el tratamiento con ciertos tipos de tecnología de reproducción asistida (TRA) (específicamente la fertilización in vitro [FIV] o la inyección intracitoplásmica de esperma [ICSI]) puede ser ligeramente mayor que después de la concepción espontánea. No existen indicaciones de que el uso de gonadotropinas durante la FIV o la ICSI esté relacionado con un riesgo mayor de malformaciones congénitas. (5.7)
- Embarazo ectópico: aconseje a las mujeres que quedan embarazadas después de la TRA y tienen dolor abdominal/pélvico (particularmente en un lado); dolor de hombro, cuello o recto; y náuseas y vómitos que busquen atención médica inmediata. Confirme la presencia de un embarazo intrauterino temprano mediante la prueba de β-hCG y la ecografía transvaginal. (5.8)
- Aborto espontáneo: el riesgo de aborto espontáneo aumenta con productos de gonadotropina; sin embargo, no se ha establecido la causalidad. (5.9)
- Neoplasia ovárica: se notifican neoplasias ováricas benignas y malignas en mujeres que han recibido múltiples tratamientos farmacológicos para la estimulación ovárica controlada; sin embargo, no se ha establecido la causalidad. (5.10)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes (≥5 %) en la inducción de la ovulación incluyen: quiste ovárico, dolor de cabeza, dolor abdominal, SHO, náuseas, flatulencia, dolor y sangrado intermenstrual. (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes (≥5 %) en el desarrollo de múltiples folículos en TRA incluyen: dolor de cabeza, náuseas, dolor pélvico y dolor abdominal. (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes (>5 %) en hombres hipogonadotrópicos que participan en la inducción de la espermatogénesis incluyen: acné, dolor en el lugar de la inyección, fatiga, ginecomastia y seborrea. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a EMD Serono al 1-800-283-8088, int. 5563, o a la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite *www.fda.gov/medwatch*.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: se aconseja no amamantar. (8.2)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2020

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles oligoanovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no se debe a insuficiencia ovárica primaria.
- 1.2 Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA).
- 1.3 Inducir la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario en los cuales la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Información importante sobre la posología y forma de administración
- 2.2 Preparación de GONAL-F y selección del lugar de inyección
- 2.3 Posología recomendada para inducción de la ovulación
- 2.4 Posología para el desarrollo de múltiples folículos como parte de un ciclo de tecnología de reproducción asistida (TRA)
- 2.5 Posología para la inducción de la espermatogénesis en hombres con azoospermia e hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario
- 2.6 Dosis omitida

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia
- 5.2 Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
- 5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares
- 5.4 Torsión ovárica
- 5.5 Agrandamiento ovárico anormal
- 5.6 Gestación y parto multifetales
- 5.7 Toxicidad embriofetal
- 5.8 Embarazo ectópico
- 5.9 Aborto espontáneo
- 5.10 Neoplasias ováricas
- 5.11 Análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 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, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Inducción de la ovulación
- 14.2 Desarrollo de múltiples folículos como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA)
- 14.3 Inducción de la espermatogénesis en hombres

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones ni los apartados omitidos de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

Gonal-F está indicado para:

1.1 Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles oligoanovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no se debe a insuficiencia ovárica primaria.

1.2 Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA).

1.3 Inducir la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario en los cuales la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

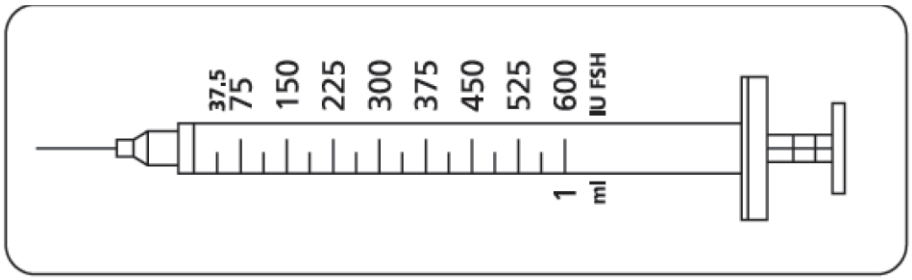
2.1 Información importante sobre la posología y forma de administración

Solo los médicos con experiencia en el tratamiento de la infertilidad deben tratar a las mujeres con GONAL-F. GONAL-F es un producto con gonadotropinas capaz de provocar en las mujeres el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) con o sin complicaciones pulmonares o vasculares *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)]* y partos múltiples *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*. Para el tratamiento con gonadotropina es necesario disponer de instalaciones adecuadas de supervisión *[consulte Advertencias y precauciones (5.11)]*. Use la dosis efectiva más baja de GONAL-F.

Preste especial atención al diagnóstico de infertilidad y a la selección de candidatos para la terapia con GONAL-F *[consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4)]*.

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

- Almacene los viales de dosis múltiples liofilizados refrigerados o a temperatura ambiente (2-25 ºC/36-77 ºF) y protegidos de la luz.
- Antes de la administración, inspeccione visualmente los productos farmacéuticos parenterales en busca de partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
- Indique a mujeres y hombres que utilicen las jeringas suministradas, calibradas en unidades internacionales FSH para su administración. La jeringa para inyección de calibre 27 (consulte la figura que aparece a continuación) tiene marcas de dosis unitarias de 37.5 UI a 600 UI de FSH para su uso con GONAL-F Multidosis. Indique a mujeres y hombres que tomen una dosis específica de GONAL-F Multidosis. Muestre a mujeres y hombres cómo ubicar la marca de la jeringa que corresponde a la dosis prescrita.



- Cada vial de GONAL-F Multidosis suministra 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 obtenida será de 600 unidades internacionales/ml. Después de reconstituir el fármaco según lo indicado, el producto rendirá un equivalente de 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 obtenida será de 600 unidades internacionales/ml. Después de reconstituir el fármaco según lo indicado, el producto rendirá un equivalente de catorce dosis de 75 unidades internacionales.

- Deseche la solución reconstituida que no haya usado pasados los 28 días.

- Administre GONAL-F por vía subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo o la parte superior de la pierna como se describe en la Información para el paciente y las Instrucciones de uso.

2.3 Posología recomendada para inducción de la ovulación

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F:

- Realizar una valoración ginecológica y endocrinológica completa
- Descartar la insuficiencia ovárica primaria
- Excluir la posibilidad de embarazo
- Demostrar la permeabilidad de las trompas
- Evaluar el estado de fertilidad de la pareja masculina

El programa de posología es escalonado y se adapta a cada mujer *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

- La dosis inicial de 75 unidades internacionales diarias de GONAL-F se administra subcutáneamente durante 14 días en el primer ciclo de uso.
- En los ciclos posteriores de tratamiento, determine la dosis inicial (y los ajustes de posología) de GONAL-F en función de los antecedentes de respuesta ovárica a GONAL-F.
- Si después de los 14 días iniciales se indica en función de la respuesta ovárica, realice un aumento gradual de la dosis de hasta 37.5 unidades internacionales.
- Si se indica en función de la respuesta ovárica, realice aumentos graduales de la dosis de hasta 37.5 unidades internacionales cada 7 días.
- El tratamiento debe continuar hasta que el crecimiento folicular o los niveles de estradiol sérico indiquen una respuesta ovárica adecuada.
- Tenga en cuenta lo siguiente al planificar la dosis individualizada de la mujer:
    - Use la dosis más baja de Gonal-F consistente con la expectativa de buenos resultados.
    - Use los ajustes de dosis apropiados de GONAL-F para prevenir el crecimiento folicular múltiple y la cancelación del ciclo.
    - La dosis diaria máxima individual de GONAL-F es de 300 unidades internacionales.
    - En general, no debe exceder los 35 días de tratamiento, a menos que un aumento de estradiol indique un desarrollo folicular inminente.

- Una vez que se alcancen las condiciones preovulatorias, administre la gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la maduración final de los ovocitos y la ovulación. Se debe administrar gonadotropina coriónica humana, hCG, (5000 unidades USP) 1 día después de la última dosis de GONAL-F.
- Recomiende a la mujer y a su pareja que mantengan relaciones sexuales diariamente, a partir del día anterior a la administración de hCG y hasta que la ovulación sea evidente.
- Suspenda la hCG en los casos en que el control ovárico sugiera un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) el último día de la terapia con GONAL-F (por ejemplo, estradiol superior a 2000 pg por ml) *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.5, 5.11)]*.
    - No les recomiende que tengan relaciones sexuales si ha aumentado el riesgo de SHO *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.5)]*.
- Programe una consulta de seguimiento en la fase lútea.
- Individualice la dosis inicial administrada en ciclos posteriores en función de la respuesta de la mujer en el ciclo anterior.
- Como en el ciclo inicial, no administre dosis mayores a 300 unidades internacionales de FSH por día. Al igual que durante el ciclo inicial, deben administrarse 5000 unidades USP de hCG 1 día después de la última dosis de GONAL-F para completar el desarrollo folicular e inducir la ovulación.
- Siga las recomendaciones anteriores para minimizar la posibilidad de desarrollar SHO.

2.4 Posología para el desarrollo de múltiples folículos como parte de un ciclo de tecnología de reproducción asistida (TRA)

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F:

- Realizar una valoración ginecológica y endocrinológica completa, y diagnosticar la causa de la infertilidad
- Excluir la posibilidad de embarazo
- Evaluar el estado de fertilidad de la pareja masculina

El programa de posología sigue un método escalonado y se adapta para cada mujer.

- A partir del 2.º o 3.º día del ciclo, se administra por vía subcutánea una dosis inicial de 150 unidades internacionales diarias de GONAL-F hasta que se consiga suficiente desarrollo folicular, lo cual se determina mediante una ecografía en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. En la mayoría de los casos, el tratamiento no debe durar más de diez días.
- Para las mujeres con niveles de gonadotropina endógena suprimidos, inicie la administración de GONAL-F con una dosis de 225 unidades internacionales por día.
- Ajuste la dosis después de 5 días según la respuesta ovárica de la mujer, que se determina mediante valoración por ecografía del crecimiento folicular y los niveles de estradiol sérico.
- No realice ajustes adicionales a la posología con una frecuencia mayor a cada 3-5 días ni en incrementos mayores de 75-150 unidades internacionales en cada ajuste.
- Continúe con el tratamiento hasta que el desarrollo folicular adecuado sea evidente y luego administre hCG (entre 5000 y 10,000 unidades USP) para inducir la maduración folicular final en preparación para la extracción de ovocitos.
- Suspenda la administración de hCG en los casos en los que el control ovárico sugiera un mayor riesgo de SHO el último día de la terapia con GONAL-F *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.4, 5.11)]*.
- No administre dosis mayores de 450 unidades internacionales por día.

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

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F:

- Confirmar azoospermia
- Realizar una evaluación médica y endocrinológica exhaustiva para excluir otras etiologías tratables de azoospermia
- Confirmar hipogonadismo hipogonadotrópico
- Descartar la insuficiencia testicular primaria
- Normalizar los niveles séricos de testosterona

El programa de posología sigue un método escalonado y se adapta para cada hombre.

- GONAL-F debe administrarse en conjunto con la hCG.
- Antes del tratamiento concomitante con GONAL-F y hCG, debe realizarse un tratamiento previo con hCG solamente (entre 1000 y 2250 unidades USP dos a tres veces por semana) para normalizar los niveles séricos de testosterona.
- El tratamiento con hCG solamente debe continuar hasta que los niveles séricos de testosterona alcancen el rango normal, lo que puede llevar de 3 a 6 meses. Es posible que también sea necesario aumentar la dosis de hCG durante este tiempo para lograr niveles séricos de testosterona normales.
- Una vez que los niveles séricos de testosterona se hayan normalizado, administre GONAL-F 150 unidades internacionales por vía subcutánea tres veces por semana y hCG 1000 unidades USP (o la dosis requerida para mantener los niveles séricos de testosterona dentro del rango normal) tres veces a la semana. Debe usarse la dosis mínima de GONAL-F capaz de inducir la espermatogénesis.
- Si la azoospermia persiste, 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 siguiente dosis si una mujer o un hombre omite u olvida tomar una dosis de GONAL-F.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 600 unidades internacionales por ml en viales de dosis múltiples de 450 unidades internacionales
- Para inyección: 600 unidades internacionales por ml en viales de dosis múltiples de 1050 unidades internacionales

4 CONTRAINDICACIONES

GONAL-F está contraindicado en mujeres y hombres que presenten lo siguiente:

- Antecedentes de hipersensibilidad a preparaciones de FSH recombinante o a uno de sus excipientes. Las reacciones han incluido anafilaxia [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Concentraciones elevadas de FSH, lo que indica insuficiencia gonadal primaria
- Presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (p. ej., trastornos tiroideos, suprarrenales o pituitarios)
- Tumores dependientes de hormonas sexuales en el aparato reproductor y órganos accesorios
- Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo

GONAL-F también está contraindicado en mujeres que presenten lo siguiente:

- Hemorragia uterina anormal de origen desconocido
- Quiste ovárico o agrandamiento de origen desconocido

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Tras la comercialización de GONAL-F y GONAL-F RFF, se han informado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica, incluida la anafilaxia. Entre los síntomas informados se incluyen disnea, edema facial, prurito y urticaria. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, inicie el tratamiento adecuado, incluidas medidas complementarias, si se presenta inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio, y suspenda el uso.

5.2 Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una afección médica distinta del agrandamiento ovárico sin complicaciones y puede evolucionar rápidamente hasta convertirse en un evento médico grave. El SHO se caracteriza por un aumento drástico en la permeabilidad vascular, que puede llevar a una acumulación rápida de líquido en la cavidad del peritoneo, el tórax y posiblemente el pericardio. Las primeras señales de advertencia del desarrollo de SHO son dolor pélvico intenso, náuseas, vómitos y aumento de peso. Con el SHO, se ha informado la presencia de dolor abdominal y distensión abdominal, síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, agrandamiento grave de los ovarios *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*, aumento de peso, disnea y oliguria. La valoración clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés respiratorio agudo y reacciones tromboembólicas *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)].* En relación con esta afección se han informado anomalías transitorias en la prueba de función hepática que sugieren insuficiencia hepática con o sin cambios morfológicos en una biopsia hepática.

El SHO ocurre después de suspender el tratamiento con gonadotropina y puede desarrollarse rápidamente; llega a su punto máximo aproximadamente siete a diez días después del tratamiento. Generalmente, el SHO se resuelve espontáneamente cuando empieza la menstruación. Si existe evidencia de que el SHO puede estar desarrollándose antes de la administración de hCG *[consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3)],* suspenda la administración de hCG. Los casos de SHO son más comunes, más graves y más prolongados si ocurre un embarazo. Por lo tanto, se debe evaluar a las mujeres para detectar el desarrollo de SHO como mínimo dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce un SHO grave, suspenda la administración de gonadotropinas, incluidas GONAL-F y hCG, y considere si la mujer debe ser hospitalizada. El tratamiento se dirige principalmente al tratamiento de los síntomas, y generalmente debe consistir en reposo en cama, administración de líquidos y electrolitos y analgésicos (si es necesario). Los diuréticos deben evitarse, ya que pueden acentuar la reducción del volumen intravascular, excepto en la fase avanzada de resolución tal como se describe continuación. El tratamiento del SHO puede dividirse en tres fases de la siguiente manera:

- *Fase aguda:*
  El tratamiento debe estar orientado a prevenir la hemoconcentración debido a la pérdida de volumen intravascular hasta el tercer espacio y a minimizar el riesgo de fenómenos tromboembólicos y daño renal. Evalúe minuciosamente a diario o con mayor frecuencia, según la necesidad clínica, la ingesta y la producción de líquidos, el peso, el hematocrito, los electrolitos séricos y urinarios, la gravedad específica de la orina, el BUN y la creatinina, las proteínas totales con la relación albúmina: globulina, los estudios de coagulación, el electrocardiograma para controlar hiperpotasemia y circunferencia abdominal.
  El tratamiento tiene el fin de normalizar los electrolitos mientras se mantiene un volumen intravascular aceptable pero un poco reducido, y consiste en una cantidad limitada de

líquidos intravenosos, electrolitos y albúmina sérica humana. La corrección total del déficit de volumen intravascular puede producir un aumento inaceptable de la cantidad acumulada de líquido en el tercer espacio.

- *Fase crónica:*
  Una vez que la fase aguda se maneja exitosamente del modo indicado anteriormente, la acumulación excesiva de líquido en el tercer espacio debe limitarse mediante la restricción estricta de potasio, sodio y líquidos.
- *Fase de resolución:*
  A medida que el líquido del tercer espacio regresa al compartimento intravascular, se observa un descenso de hematocritos y un aumento en la producción urinaria cuando no aumenta el consumo de líquidos. Es posible que se produzca edema periférico o pulmonar si los riñones no pueden excretar líquido del tercer espacio con la misma rapidez con que se moviliza. Es posible que se indiquen diuréticos durante la fase de resolución para combatir el edema pulmonar, si es necesario.

  El líquido ascítico, pleural y pericárdico no debe eliminarse a menos que exista la necesidad de aliviar síntomas tales como insuficiencia pulmonar o taponamiento cardíaco.

El SHO aumenta el riesgo de lesiones en el ovario. Los exámenes pélvicos o las relaciones sexuales pueden causar la ruptura de un quiste ovárico, lo que a su vez puede causar hemoperitoneo, y por lo tanto deben evitarse.

Si aparece sangrado y requiere intervención quirúrgica, el objetivo clínico debe consistir en controlarlo y preservar la mayor cantidad de tejido ovárico como sea posible. Se debe consultar a un médico que tenga experiencia en el tratamiento de este síndrome o de desequilibrios de líquidos y electrolitos.

5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares

Se han notificado afecciones pulmonares graves (por ejemplo, atelectasia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y exacerbación del asma) en mujeres tratadas con gonadotropinas, incluido GONAL-F. Además, en mujeres tratadas con gonadotropinas, incluido GONAL-F, se han notificado episodios tromboembólicos tanto asociados al SHO como separados de este. La trombosis y la embolia intravascular, que pueden originarse en vasos venosos o arteriales, pueden provocar una reducción del flujo sanguíneo a órganos críticos o a las extremidades. Las mujeres que tengan factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, por ejemplo, antecedentes personales o familiares, obesidad grave o trombofilia, pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas o después de este. Entre las secuelas de dichas reacciones se incluyen tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión vascular cerebral (accidente cerebrovascular) y oclusión arterial, que produce pérdida de extremidades, y, en casos aislados, infartos de miocardio. También en casos aislados, las complicaciones pulmonares o las reacciones tromboembólicas han llevado a la muerte. En las mujeres con factores de riesgo reconocidos, los beneficios de la inducción de la ovulación y de la tecnología de reproducción asistida (TRA) deben considerarse en función de los riesgos. Debe observarse que el embarazo también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

5.4 Torsión ovárica

Se ha notificado torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluido GONAL-F. Esto puede tener relación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), embarazo, cirugía abdominal anterior, casos anteriores de torsión ovárica, quistes ováricos actuales o pasados y ovarios poliquísticos. El diagnóstico temprano y la detorsión inmediata pueden limitar el daño en el ovario causado por la reducción del flujo sanguíneo.

5.5 Agrandamiento ovárico anormal

Para minimizar los peligros asociados con el agrandamiento ovárico anormal que puede ocurrir con la terapia con GONAL-F, individualice el tratamiento y use la dosis efectiva más baja *[consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3)].* Es importante controlar la respuesta ovárica mediante ecografía o la medición de los niveles de estradiol sérico para reducir al mínimo el riesgo de estimulación ovárica *[consulte Advertencias y precauciones (5.12*)].

Si los ovarios muestran agrandamiento anormal el último día del tratamiento con GONAL-F, no se debe administrar hCG para así reducir la posibilidad de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*. Se deben prohibir las relaciones sexuales a las mujeres que presenten agrandamiento ovárico considerable tras la ovulación debido al peligro de hemoperitoneo que conlleva la ruptura de quistes ováricos *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

5.6 Gestación y parto multifetales

En todos los tratamientos con gonadotropina, como el tratamiento con GONAL-F, se han informado gestaciones y partos multifetales.

Durante los estudios clínicos con GONAL-F, el 20 % de los nacimientos vivos en mujeres a quienes se les administró el tratamiento de inducción de la ovulación y el 35.1 % de las mujeres sometidas a tecnología de reproducción asistida fueron partos múltiples. Antes de comenzar el tratamiento con GONAL-F, se debe advertir a la mujer y a su pareja sobre el posible riesgo de gestación y parto multifetales.

5.7 Toxicidad embriofetal

La incidencia de malformaciones congénitas tras el tratamiento con ciertos tipos de tecnología de reproducción asistida (específicamente la fertilización in vitro [FIV] o la inyección intracitoplásmica de esperma, [ICSI]) puede ser ligeramente mayor que después de la concepción espontánea. Se cree que esta incidencia ligeramente mayor está relacionada con las diferencias en características parentales (p. ej., edad materna, antecedentes genéticos maternos y paternos, características del esperma) y con la incidencia más alta de gestaciones multifetales tras la fertilización in vitro (FIV) o la inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI). No existen indicaciones de que el uso de las gonadotropinas durante la FIV o la ICSI esté relacionado con un riesgo mayor de malformaciones congénitas.

5.8 Embarazo ectópico

Dado que las mujeres infértiles sometidas a tecnología de reproducción asistida (TRA) con frecuencia presentan anomalías en las trompas, puede haber una mayor incidencia de embarazos ectópicos. Aconseje a las mujeres que quedan embarazadas después de la TRA y tienen dolor abdominal/pélvico (particularmente en un lado); dolor de hombro, cuello o recto; y náuseas y vómitos que busquen atención médica inmediata. Confirme la presencia de un embarazo intrauterino temprano mediante la prueba de β-hCG y la ecografía transvaginal.

5.9 Aborto espontáneo

El riesgo de aborto espontáneo aumenta con productos que contienen gonadotropina, incluido GONAL-F. Sin embargo, no se ha establecido la causalidad. El aumento del riesgo puede ser un factor de la infertilidad subyacente.

5.10 Neoplasias ováricas

Ha habido informes esporádicos de neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a tratamiento con múltiples fármacos para estimulación ovárica controlada. Sin embargo, no se ha establecido la causalidad.

5.11 Análisis de laboratorio

En la mayoría de los casos, el tratamiento de mujeres con GONAL-F produce únicamente la selección y el desarrollo foliculares. Cuando no hay un pico de hormona luteinizante endógena, se administra hCG para promover la ovulación si al controlar a la mujer se detectan señales de suficiente desarrollo folicular. Esto puede estimarse con ecografía solamente o en combinación con medición de los niveles de estradiol sérico. La combinación de la ecografía con la medición de los niveles de estradiol sérico es útil para hacer un seguimiento del crecimiento y la maduración foliculares, el momento de la activación ovulatoria, la detección del agradamiento de los ovarios y la reducción del riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y las gestaciones multifetales.

Para confirmar la ovulación clínicamente, se evalúan los índices directos o indirectos de producción de progesterona, así como pruebas ecográficas de la ovulación.

Índices directos o indirectos de producción de progesterona:

- Aumento de hormona luteinizante urinaria o sérica
- Aumento en la temperatura basal corporal
- Aumento en la progesterona sérica
- Menstruación después de un cambio en la temperatura basal corporal

Pruebas ecográficas de ovulación:

- Folículo colapsado
- Líquido en el saco rectouterino
- Características coherentes con la formación de cuerpo lúteo
- Endometrio secretor

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves aparecen en otras partes de la etiqueta:

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Síndrome de hiperestimulación ovárica *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Complicaciones pulmonares y vasculares *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Torsión ovárica *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Agrandamiento anormal de los ovarios *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Gestación y nacimiento multifetal *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Toxicidad embriofetal *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*
- Embarazo ectópico *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*
- Aborto espontáneo *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*
- Neoplasias ováricas *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas del estudio clínico de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Mujeres:

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

Inducción de la ovulación
En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, controlado con principio activo en mujeres infértiles oligoanovulatorias, realizado en los EE. UU., un total de 118 mujeres infértiles oligoanovulatorias se asignaron aleatoriamente y se sometieron a inducción de la ovulación con GONAL-F frente a un comparador de urofolitropina.
Las reacciones adversas que se presentaron en por lo menos el 5.0 % de las mujeres que recibieron GONAL-F se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas comunes informadas a una frecuencia de ≥5 % en un estudio de inducción de la ovulación

Clase de órganos y sistemas/reacciones adversas	**GONAL-F** **N = 118[a] (288 ciclos de tratamiento[b])** **n[c] (%)**
Cuerpo entero: general	
Dolor	6 (5.1 %)
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	12 (10.2 %)
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	9 (7.6 %)
Náuseas	7 (5.9 %)
Flatulencia	7 (5.9 %)

Sistema reproductivo, femenino	
Hemorragia intermenstrual	6 (5.1)
Hiperestimulación ovárica	8 (6.8 %)
Quiste ovárico	17 (14.4 %)

[a] cantidad total de mujeres tratadas con GONAL-F
[b] hasta 3 ciclos de tratamiento por mujer
[c] cantidad de mujeres que tuvieron la reacción adversa

Desarrollo de múltiples folículos como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA)

En un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta y comparador activo realizado en los EE. UU., se asignó aleatoriamente a un total de 56 mujeres estériles ovulatorias normales que recibieron GONAL-F frente a un comparador de urofolitropina como parte de un TRA [fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI)]. Todas las mujeres recibieron regulación por disminución de la función hipofisaria con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) antes de la estimulación. Las reacciones adversas que se presentaron en por lo menos el 5.0 % de las mujeres se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas comunes informadas a una frecuencia de ≥5 % en un ensayo de TRA de EE. UU.

Clase de 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 %)
Náuseas	4 (7.1 %)
Sistema reproductivo, femenino	
Dolor pélvico	4 (7.1)

[a] cantidad total de mujeres tratadas con GONAL-F
[b] cantidad de mujeres que tuvieron la reacción adversa

Inducción de la espermatogénesis:

La seguridad de GONAL-F para la inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario o secundario se examinó en 3 ensayos clínicos de etiqueta abierta, no aleatorizados, multicéntricos, multinacionales y de dosis escalonadas (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 <100 ng/ml y FSH y LH bajas o normales) y azoospermia (concentración de esperma $<0.1 \times 10^6$/ml). De los 76 hombres inscritos, 63 recibieron tratamiento con GONAL-F.

Durante estos ensayos, hubo una reacción adversa grave de ginecomastia que requirió la escisión quirúrgica del tejido de la mama en un hombre de 50 años de edad que recibió 9 meses de tratamiento con Gonal-F. El informe patológico mostró ginecomastia sin atipia.

No hubo interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos 1, 2 y 3 por ≥2 pacientes durante el tratamiento con Gonal-f se muestran en la Tabla 3.

Tabla 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 para la inducción de la espermatogénesis

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

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Además de los eventos adversos informados en los ensayos clínicos, se han informado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de GONAL-F. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, la frecuencia o una relación causal con GONAL-F no se puede determinar de manera confiable.

Cuerpo entero, general: Reacciones de hipersensibilidad incluida la anafilaxia

Sistema respiratorio: Exacerbación del asma

Trastornos vasculares: Tromboembolia

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

GONAL-F no está indicado en mujeres embarazadas.

La incidencia de malformaciones congénitas tras el tratamiento con ciertos tipos de tecnología de reproducción asistida (específicamente la fertilización in vitro o la inyección intracitoplásmica de esperma, [IICE]) puede ser ligeramente mayor que después de la concepción espontánea. Se cree que esta incidencia ligeramente mayor está relacionada con las diferencias en características parentales (p. ej., edad materna, antecedentes genéticos maternos y paternos, características del esperma) y con la incidencia más alta de gestaciones multifetales tras la fertilización in vitro o la inyección intracitoplásmica de esperma. No hay datos en seres humanos de que el uso de gonadotropinas (incluido GONAL-F) solas o como parte de ciclos de FIV o ICSI, aumente el riesgo de malformaciones congénitas.

El riesgo de aborto espontáneo es mayor en mujeres que han usado productos con gonadotropinas (incluido GONAL-F) para lograr el embarazo.

En estudios con animales, la administración continua de FSH humana recombinante durante el embarazo dio como resultado una disminución en el número de fetos viables y un parto difícil y prolongado. No se ha observado ningún efecto teratogénico.

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

Datos

Datos en seres humanos

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal después de la estimulación ovárica controlada.

Datos en animales

En estudios de desarrollo embriofetal con hormona estimulante del folículo humano recombinante en ratas, en los que la dosis se administró durante la organogénesis, se observaron casos dependientes de la dosis de aumento de la dificultad y la duración del parto en las madres, aumentos en las reabsorciones, pérdidas pre y posimplantación y nacimientos de crías muertas, todo con dosis que representaron 5 y 41 veces la dosis clínica mínima de 75 unidades internacionales, basada en el área de superficie corporal. En estudios de desarrollo pre y posnatal con hormona estimulante del folículo humano recombinante en ratas, en los que la dosis se administró desde el punto medio de la gestación hasta la lactancia, se observaron casos de aumento de la dificultad y la duración del parto en todas las madres que recibieron 41 veces la dosis clínica mínima de 75 unidades internacionales, basada en el área de superficie corporal, además de muerte de las madres y nacimientos de crías muertas con partos difíciles y prolongados. Esta toxicidad no se observó en las madres y las crías que recibieron una dosis equivalente a 5 veces la dosis clínica mínima de 75 unidades internacionales, basada en el área de superficie corporal.

8.2 Lactancia

No hay datos sobre la presencia de GONAL-F en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido a que la secreción de prolactina durante la lactancia puede ocasionar una respuesta inadecuada a la estimulación ovárica, aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con GONAL-F.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Dado que GONAL-F no está indicado en mujeres embarazadas, verifique que la prueba de embarazo sea negativa antes de administrar GONAL-F a una mujer *[consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4)].*

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

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

10 SOBREDOSIS

Se ha observado síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y gestaciones múltiples en mujeres con sobredosis de GONAL-F *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.6)].*

11 DESCRIPCIÓN

GONAL-F (folitropina alfa inyectable) es una gonadotropina [hormona estimulante del folículo humano (FSH)], una hormona glicoproteica fabricada mediante tecnología de ADN recombinante. La sustancia farmacológica activa, folitropina alfa, tiene una estructura dimérica que consta de dos glicoproteínas desiguales de enlace no covalente designadas como subunidades α y β. Tales subunidades α- y β tienen 92 y 111 aminoácidos, respectivamente, y sus estructuras primarias y terciarias no pueden distinguirse de las de la hormona estimulante del folículo humano.

La producción de hormona folículoestimulante recombinante se realiza en células ováricas de hámster chino genéticamente modificadas cultivadas en biorreactores. La purificación mediante inmunocromatografía, usando un anticuerpo que se enlaza específicamente con la hormona folículoestimulante, produce una preparación de alta pureza con un perfil coherente isoforme de dicha hormona, y una actividad específica alta. El contenido de la proteína se evalúa mediante cromatografía líquida a alta presión, por exclusión de tamaños. La actividad biológica de la folitropina alfa se determina al medir el aumento del peso ovárico en hembras de rata. La actividad biológica *in vivo* de la folitropina alfa se ha calibrado en función de la primera norma internacional para hormona folículoestimulante recombinante humana, establecida en 1995 por el Comité de Expertos en Normas Biológicas de la Organización Mundial de la Salud.
GONAL-F no contiene actividad de hormona luteinizante (LH). De acuerdo con los datos disponibles, obtenidos a partir de pruebas fisicoquímicas y bioensayos, la folitropina alfa y la folitropina beta, otro producto de hormona folículoestimulante recombinante, no se distinguen entre sí.

GONAL-F es un polvo liofilizado estéril para inyectar por vía subcutánea después de su reconstitución.

Cada vial de GONAL-F Multidosis contiene 600 unidades internacionales (44 µg) o 1200 unidades internacionales (87 µg) de folitropina alfa que permite administrar 450 unidades internacionales (33 µg) o 1050 unidades internacionales (77 µg) de folitropina alfa, respectivamente. Además, cada vial contiene 30 mg de sacarosa; 1.11 mg de fosfato de sodio dibásico dihidratado y 0.45 mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado. Para ajustar el pH, es posible utilizar ácido O-fosfórico o hidróxido de sodio antes de la liofilización. Los viales multidosis se reconstituyen con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9 %).

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

GONAL-F estimula el crecimiento folicular ovárico en las mujeres que no tienen insuficiencia ovárica primaria. Para llevar a cabo la fase final de la maduración folicular y la ovulación cuando no hay picos de hormona luteinizante endógena, la gonadotropina coriónica humana (hCG) se debe administrar después del tratamiento con GONAL-F si los controles realizados a la paciente indican que se han alcanzado los parámetros de desarrollo folicular suficientes.

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 pronunciada variabilidad entre mujeres en voluntarios sanos que recibieron GONAL-F. El efecto farmacodinámico se retrasó con respecto a la concentración sérica de FSH. Los niveles séricos de inhibina respondieron con el menor retraso y disminuyeron rápidamente después de suspender el tratamiento con GONAL-F. El crecimiento folicular se retrasó más y continuó incluso después de la interrupción de la administración GONAL-F y después de que los niveles séricos de FSH hubieran disminuido. El volumen folicular máximo se correlacionó mejor con los niveles máximos de inhibina y estradiol que con la concentración de FSH.
El aumento en la inhibina fue un signo precoz de desarrollo folicular.

Las concentraciones séricas de FSH tras la administración de dosis fijas (durante los primeros cinco días) y luego de dosis ajustadas de GONAL-F no predijeron correctamente la tasa de crecimiento folicular. Las elevadas concentraciones séricas de FSH antes del tratamiento pueden predecir menores tasas de crecimiento folicular.

Los niveles de inhibina alcanzaron una meseta durante todo el período de administración y luego volvieron al valor inicial a pesar de la alta variación entre machos y la ausencia de regulación a la baja en voluntarios varones sanos a los que se les administró GONAL-F.

12.3 Farmacocinética

La dosis única y la farmacocinética en estado estacionario de folitropina alfa se determinaron después de la administración subcutánea de GONAL-F a voluntarias sanas reguladas negativamente, voluntarios varones adultos sanos y mujeres hipofisarias reguladas negativamente sometidas a fertilización in vitro y transferencia de embriones (FIV/TE).
Los parámetros farmacocinéticos de folitropina alfa tras la administración subcutánea de GONAL-F se presentan en la Tabla 4.

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

Población	**Mujer**			**Hombre**	
	Voluntarias sanas		**Pacientes de FIV/TE**	**Voluntarios sanos**	
Dosis (UI)	Dosis única (150 UI)	Múltiples dosis (7 x 150 UI)	Múltiples dosis (5 x 225 UI)	Dosis única (225 UI)	Múltiples dosis (7 x 225 UI)
Información general					
ABC (UI*hr/l)	176 ± 87	187 ± 61[a]	---	220 ± 1 09	186 ± 23[a]
$C_{máx.}$ (UI/l)	3 ± 1	9 ± 3	---	2.5 ± 0.8	8.3 ± 0.9
Absorción					
Biodisponibilidad absoluta (%)	66 ± 39	---		---	---
$T_{máx.}$ (h)	16 ± 10	8 ± 6	---	20 ± 14	10.7 ± 6.7

Distribución					
Vd aparente (l)	------	---	10 ± 3	---	---
Eliminación[b]					
$t_{1/2}$ terminal (h)[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

ABC = área bajo la curva concentración-tiempo; CL/F = depuración aparente; $C_{máx.}$ = concentración sérica máxima; $T_{máx.}$ = tiempo de $C_{máx.}$; $t_{1/2}$ = vida media; Vd = volumen de distribución

[a] $ABC_{144\ h\text{-}168\ h}$ en estado estacionario (después de la séptima dosis subcutánea diaria)
[b] No se ha estudiado el metabolismo de la folitropina alfa en seres humanos.
[c] La tasa de eliminación de folitropina alfa tras la administración subcutánea depende de la tasa de absorción.
[d] La depuración aparente fue similar a la de los voluntarias sanos.

Poblaciones específicas

Peso corporal

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

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios que evalúen el potencial de interacción farmacológica de la folitropina alfa.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de 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 actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su potencial toxicidad genética, por ejemplo, en pruebas de mutación de células bacterianas y de mamíferos, una prueba de aberraciones cromosómicas y una prueba de micronúcleos.

Se ha informado deficiencia de fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (mayores o iguales a 40 unidades internacionales por kg por día, mayores o iguales a 5 veces la dosis clínica mínima de 75 unidades internacionales) durante períodos prolongados, como una reducción de la fecundidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Inducción de la ovulación

La seguridad y eficacia de GONAL-F se examinaron en un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado con activo realizado en los EE. UU. en mujeres infértiles oligoanovulatorias. Se asignó aleatoriamente a las mujeres para recibir GONAL-F, administrado por vía subcutánea, o un producto comparador de urofolitropina, administrado por vía intramuscular.

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

En la Tabla 5, se resumen los resultados de la ovulación de las mujeres que recibieron tratamiento con GONAL-F en al menos un ciclo.

Tabla 5: Tasas acumuladas de ovulación y embarazo clínico obtenidas en el ensayo de inducción de ovulación

Ciclo	Gonal-F (n = 118)	
	Porcentaje acumulado[a] de ovulación	**Tasa acumulada[a] de embarazo clínico[d]**
Ciclo 1	58 %[b]	13 %[c]
Ciclo 2	72 %[c]	25 %[c]
Ciclo 3	81 %[c]	37 %[c]

[a]Se determinaron las tasas acumuladas para cada mujer en los ciclos 1, 2 y 3.
[b]No inferiores al comparador de la hormona folículoestimulante recombinante humana en función de un análisis de intención de tratar de intervalo bilateral de confianza del 95 %.
[c]Resultados de eficacia secundaria. El ensayo no tenía el poder estadístico suficiente para demostrar diferencias en estos resultados. [d]El embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) mediante ecografía entre el día 34 y 36 posterior a la administración de hCG.

De las 44 mujeres del grupo GONAL-F que lograron un embarazo clínico, el 22.7 % no alcanzó un embarazo a término, el 63.6 % tuvo partos únicos y el 13.7 % tuvo partos múltiples.

Se realizó un ensayo adicional aleatorio, de etiqueta abierta, multinacional, multicéntrico, con comparador de activo en mujeres infértiles oligoanovulatorias que no pudieron ovular o concebir después de una terapia adecuada con citrato de clomifeno. Las consecuencias del resultado primario de eficacia del porcentaje acumulativo de ovulación en el Ciclo 1 fueron similares a los presentados en la Tabla 5 para el ensayo de inducción de la ovulación en EE. UU.

14.2 Desarrollo de múltiples folículos como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA)

La eficacia de GONAL-F en TRA, se evaluó en un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico, controlado con activo realizado en EE. UU. en mujeres ovulatorias e infértiles sometidas a estimulación de múltiples folículos para fertilización in vitro (FIV) y transferencia de embriones (TE). Todas las mujeres recibieron un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para la regulación de la glándula pituitaria antes de la aleatorización y administración de GONAL-F (n = 56) o un producto de comparación con urofolitropina (n = 58). El parámetro principal de la eficacia fue la cantidad de folículos preovulatorios maduros presentes el día de la administración de la hCG. El ensayo no tenía el poder suficiente para demostrar diferencias en los resultados secundarios.

En la Tabla 6, se resumen los resultados del tratamiento para un único ciclo de FIV con estimulación controlada con GONAL-F.

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

	Gonal-F (n = 56)
Cantidad media de folículos de >14 mm de diámetro el día de la administración de la hCG (n = 50)	7.2
Cantidad media de ovocitos recuperados por paciente[b] (n = 49)	9.3
Concentración sérica media de E2 (pg/ml) el día de la administración de la hCG[b] (n = 46)	1221
Duración media del tratamiento en días (intervalo)[b] (n = 56)	10.1 (5-15)
Tasa de embarazos clínicos[c] por intento[b] (n = 56)	20 %
Tasa de embarazos clínicos[c] por transferencia de embriones[b] (n = 47)	23 %

[a]Resultado de eficacia primaria
[b]Resultados de eficacia secundaria El ensayo no tenía el poder estadístico suficiente para demostrar diferencias en estos resultados.
[c]El embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) mediante ecografía entre el día 34 y 36 tras la administración de hCG.

De las 11 mujeres del grupo de GONAL-F que lograron un embarazo clínico, el 36.3 % no alcanzó un embarazo a término, el 36.3 % tuvo partos únicos y el 27.3 % tuvo partos múltiples.

Se realizó un estudio adicional aleatorio, de etiqueta abierta, multinacional, multicéntrico en mujeres infértiles ovulatorias en países fuera de EE. UU. Se asignó aleatoriamente a las mujeres para recibir GONAL-F por vía subcutánea (60 mujeres) o urofolitropina por vía intramuscular (63 mujeres) después de la regulación de la glándula pituitaria con un agonista de GnRH. El parámetro principal de la eficacia fue la cantidad de folículos preovulatorios maduros presentes el día de la administración de la hCG. Los resultados durante un solo ciclo de FIV para el resultado de eficacia principal de los folículos preovulatorios maduros el día de la administración de hCG fueron similares a los resultados de eficacia principal presentados en la Tabla 6 para el ensayo de TRA de EE. UU.

14.3 Inducción de la espermatogénesis en hombres

La eficacia de GONAL-F administrado concomitantemente con gonadotropina coriónica humana (hCG) para la inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico se estableció en tres ensayos clínicos de etiqueta abierta, no controlados, no aleatorios, multicéntricos, multinacionales, de dosis escalonadas (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 suero testosterona <100 ng/ml y FSH y LH bajas o normales) y azoospermia (concentración de espermatozoides <0.1 x 10^6/ml). Al ingresar al estudio, los hombres debían tener niveles normales de cortisol y prolactina en suero y ser eutiroideos. Los hombres menores de 21 años de edad debían tener anosmia confirmada o una edad ósea documentada de >15 años de edad para ser elegibles para participar en el estudio. En los tres estudios multicéntricos, se realizaron entre tres y seis meses de tratamiento previo con gonadotropina coriónica para inyección, a fin de normalizar las concentraciones séricas de testosterona, seguidos 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 del ensayo se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de la población del ensayo en los Ensayos 1, 2 y 3

	Ensayo 1 N = 32	Ensayo 2 N = 10	Ensayo 3 N = 36
Edad mediana (rango) (años)	26 (16-48)	37 (26-48)	30 (20-44)
Raza n(%)			
Caucásico	31 (97)	7 (70)	31 (86)
Asiático	1 (3)	3 (30)	3 (8)
Afroamericano	0	0	0
Otro	0	0	2 (6)
Tratamiento previo con gonadotropina (FSH) o agonista** de GnRH* (%)	0	5 (50)	4 (11)
Volumen testicular medio (DE) (ml)***	2 (1)	5 (3)	4 (1)
N(%) con anosmia (es decir, diagnóstico de síndrome de Kallmann)	12 (37)	2 (20)	13 (36)

*Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
**Prohibido en el Ensayo 1
***Se requirió que el volumen testicular medio fuera <4 ml en el Ensayo 1 y <6 ml en el Ensayo 3. El tamaño de los testículos no se consideró para la inscripción en el Ensayo 2.

La principal medida de eficacia en todos los ensayos fue la proporción de hombres que alcanzaron una densidad de esperma ≥1.5 x 10^6/ml durante el tratamiento con Gonal-F. El embarazo (clínico y químico) en parejas de hombres que deseaban fertilidad fue un criterio de valoración secundario. Los resultados de eficacia en hombres que recibieron al menos una dosis de Gonal-F y tuvieron al menos una evaluación de seguimiento se resumen en la Tabla 8 y Tabla 9.

Tabla 8: Cantidad de hombres que recibieron Gonal-F que lograron una densidad espermática ≥1.5 x 10^6/ml

	Ensayo 1 (n = 26)	**Ensayo 2 (n = 8)**	**Ensayo 3 (n = 29)**
Concentración espermática ≥ 1.5 x 10^6/ml			
Sí No Omitido	12 (46.2 %) 14 (53.8 %)	5 (62.5 %) 3 (37.5 %)	20 (80 %) 5 (20 %) 4
Intervalo de confianza del 95 %	(26.6 %–66.6 %)	(24.5 %–91.5 %)	(40.7 %–82.8 %)

Tabla 9: Desenlace de los embarazos en las parejas de hombres que deseaban alcanzar la fertilidad

	Ensayo 1 (n = 7)*	**Ensayo 2 (n = 10)***	**Ensayo 3 (n = 26)*,**
Embarazo	6 (86 %)	3 (30 %)	5 (19 %)
Embarazo que no llegó a término	1 (14 %)	1 (10 %)	2 (8 %)
Nacidos vivos únicos a término	5 (71 %)	2 (20 %)	3 (11 %)

*N refleja la cantidad de parejas que deseaban un embarazo y que tenían pareja en el momento de la inscripción, ya que no todos los hombres inscritos buscaron la fertilidad

En la Tabla 10, se resume el tiempo para alcanzar una densidad de esperma ≥1.5 x 10^6/ml.

Tabla 10: Tiempo transcurrido hasta alcanzar la densidad espermática ≥1.5 x 10^6/ml en hombres que recibieron Gonal-F

	Ensayo 1 (n = 26)	Ensayo 2 (n = 8)	Ensayo 3 (n = 29)
Cantidad (%) de hombres que lograron la concentración espermática n	12 (46)	5 (62)	22 (76)
Tiempo (meses) transcurrido hasta lograr la concentración espermática ≥ 1.5 x 10^6/ml, mediana	12.4	9.1	9
Intervalo	(2.7-18.1)	(8.8-11.7)	(2.8-18.2)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

GONAL-F Multidosis se suministra en un polvo blanco liofilizado estéril en viales de dosis múltiples rellenos con 600 unidades internacionales o 1200 unidades internacionales para entregar 450 unidades internacionales y 1050 unidades internacionales de FSH, respectivamente, después de la reconstitución con diluyente (agua bacteriostática para inyección, USP, que contiene alcohol bencílico al 0.9 % como conservante). Cada caja contiene jeringas con agujas calibre 27G de 0.5 pulgadas ya colocadas. Las jeringas están calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) y son las que deben emplearse para la administración.

Se ofrece en las siguientes presentaciones:

NDC 44087-9030-1: un vial de GONAL-F Multidosis de 450 unidades internacionales, una jeringa prellenada con 1 ml de agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9 %) y seis jeringas calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) para inyección.

NDC 44087-9070-1: un vial de GONAL-F Multidosis de 1050 unidades internacionales, una jeringa prellenada con 2 ml de agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9 %) y diez jeringas calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) para inyección.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Los viales multidosis con el medicamento liofilizado pueden almacenarse refrigerados o a temperatura ambiente (entre 2 ºC y 25 ºC o entre 36 ºF y 77 ºF). Después de reconstituir el fármaco, el vial multidosis puede almacenarse refrigerado o a temperatura ambiente (entre 2 ºC y 25 ºC o entre 36 ºF y 77 ºF). Protéjase de la luz *[consulte Posología y forma administración (2.2)]*.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje a mujeres y hombres que lean el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Aconseje a mujeres y hombres que suspendan la administración de GONAL-F y busquen atención médica inmediata si presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

Informe a las mujeres sobre los riesgos del SHO *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]* y las afecciones asociadas con el SHO, incluidas las complicaciones pulmonares y vasculares [consulte Advertencias y precauciones (5.3)] y la torsión ovárica *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]* con el uso de GONAL-F. Aconseje a las mujeres que busquen atención médica si se presenta alguna de estas afecciones.

Agrandamiento ovárico anormal

Informe a las mujeres sobre los peligros asociados con el agrandamiento ovárico anormal que puede ocurrir con la terapia con GONAL-F. Si los ovarios están anormalmente agrandados el último día de la terapia con GONAL-F, informe a las mujeres que no deben administrar hCG y que eviten las relaciones sexuales *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Gestación y parto multifetales

Informe a la mujer y a su pareja sobre el riesgo potencial de gestación y parto multifetal antes de comenzar la terapia con GONAL-F *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)].*

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres que la incidencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras el tratamiento con ciertos tipos de tecnología de reproducción asistida (TRA) (específicamente la fertilización in vitro [FIV] o la inyección intracitoplásmica de esperma [ICSI]) puede ser ligeramente mayor que después de la concepción espontánea *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].*

Embarazo ectópico

Informe a las mujeres que se someten a TRA que la incidencia de embarazos ectópicos puede aumentar con estos procedimientos, en particular para las mujeres con anomalías en las trompas. Aconseje a las mujeres que quedan embarazadas y tienen: dolor abdominal/pélvico (particularmente en un lado); dolor de hombro, cuello o recto; y náuseas y vómitos que busquen atención médica inmediata *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*.

Aborto espontáneo

Informe a las mujeres que el riesgo de aborto espontáneo aumenta con los productos que contienen gonadotropina (incluido GONAL-F). Sin embargo, no se ha establecido la causalidad. El aumento del riesgo puede ser un factor de la infertilidad subyacente *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)].*

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten porque la secreción de prolactina durante la lactancia puede ocasionar una respuesta inadecuada a la estimulación ovárica con Gonal-F *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)].*

Posología y uso de GONAL-F Multidosis

Instruya a mujeres y hombres sobre el uso y la posología correctos de GONAL-F *[consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4 2.5)].* Tenga cuidado de no cambiar la dosis o el horario de administración a menos que se lo indique un proveedor de atención médica.

Duración del tratamiento con GONAL-F y seguimiento necesario en pacientes sometidos a este tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F, informe a las mujeres y a los hombres sobre el compromiso en cuanto al tiempo y los procedimientos de control necesarios para el tratamiento *[consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4, 2.5) y Advertencias y precauciones (5.11)]*.

Instrucciones para dosis omitidas

Informe a las mujeres y los hombres que si omiten u olvidan tomar una dosis de GONAL-F, no deben duplicar la siguiente dosis y deben llamar a su proveedor de atención médica para obtener más instrucciones sobre la posología.

Fabricado para:
EMD Serono, Inc.,
Rockland, MA 02370 EE. UU.
Revisado: 12/2020