

Pasos para la autoinyección de GONAL-F® RFF* 75 IU

Nuestro tratamiento original para la estimulación folicular en EE. UU.



La confianza importa

La r-FSH más recetada en los Estados Unidos.

*RFF = fórmula revisada para mujeres.

INDICACIONES

GONAL-F® RFF 75 IU (folitropina alfa para inyección) es un medicamento recetado que contiene hormona foliculoestimulante (FSH) que 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 desarrollen múltiples óvulos (más de uno) como parte de un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA).

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS

No use GONAL-F RFF 75 IU si:

- es alérgica a la FSH recombinante humana o a cualquiera de los ingredientes enumerados en la caja del producto o en el prospecto;
- tiene niveles altos de FSH en la sangre que muestran que los ovarios no funcionan en absoluto;
- tiene problemas de tiroides, suprarrenales o pituitarios no controlados;
- tiene un tumor en los órganos femeninos — incluidos los ovarios, el útero o las mamas— que puede empeorar con altos niveles de estrógeno;
- tiene un tumor en el cerebro, como un tumor en la glándula pituitaria o el hipotálamo;
- 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 RFF 75 IU, informe a su proveedor de atención médica acerca de 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);
- 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 RFF 75 IU no es para mujeres embarazadas. Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de comenzar a usar GONAL-F RFF 75 IU;
- está dando de mamar. No se conoce si GONAL-F RFF 75 IU pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si tomará GONAL-F RFF 75 IU o dará de mamar. No debería hacer ambas cosas;
- no es una persona adulta. GONAL-F RFF 75 IU no es para niños. No se sabe si GONAL-F RFF 75 IU 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 RFF 75 IU?

- Lea las “**Instrucciones de uso**” que vienen con GONAL-F RFF 75 IU para obtener información sobre la forma correcta de utilizar GONAL-F RFF 75 IU.
- Use GONAL-F RFF 75 IU exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- GONAL-F RFF 75 IU se administra mediante una inyección debajo de la piel. Puede inyectar GONAL-F RFF debajo de la piel del estómago (abdomen), la parte superior del brazo o la parte superior de la pierna.
- **No** se inyecte GONAL-F RFF 75 IU 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 RFF 75 IU 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 RFF 75 IU. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para que le hagan análisis de sangre y orina cuando se le indique.

Cómo usar GONAL-F® RFF* 75 IU

No se inyecte GONAL-F® RFF* 75 IU en casa hasta que su proveedor de atención médica le haya enseñado cuál es la forma correcta de hacerlo. GONAL-F® RFF* 75 IU se inyecta debajo de la piel 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



GONAL-F RFF* 75 IU debe almacenarse en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F hasta la fecha de vencimiento. Almacene lejos de la luz.



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:

- un vial de GONAL-F RFF* 75 IU
- una jeringa precargada con agua estéril para inyección, USP (1 ml)
- una aguja mezcladora **rosa** (calibre 18)
- una aguja de inyección **roja** (calibre 29)
- dos hisopos con alcohol
- un recipiente para objetos punzantes

Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta acerca de la dosis o sobre cómo usar GONAL-F RFF 75 IU.

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.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de GONAL-F RFF 75 IU?

GONAL-F RFF 75 IU puede causar efectos secundarios graves que incluyen los siguientes:

- **Reacciones alérgicas graves.** Las mujeres que han usado GONAL-F, GONAL-F RFF 75 IU o GONAL-F Redi-ject® en el pasado pueden tener una reacción alérgica grave inmediata al volver a usar GONAL-F RFF. 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 RFF y diríjase de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano:
 - falta de aire
 - hinchazón de la cara
 - protuberancias rojas con prurito o sarpullido en la piel (urticaria)
- **Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).** El SHO es un efecto secundario grave y común. El uso de GONAL-F RFF 75 IU 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 RFF 75 IU. Deje de usar GONAL-F RFF 75 IU 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
- **Problemas pulmonares.** GONAL-F RFF 75 IU puede causar problemas pulmonares graves, tales como líquido en los pulmones (atelectasia), dificultad para respirar (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y empeoramiento del asma.

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 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 un hisopo con alcohol.



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



Retire la tapa del sello de seguridad de la aguja mezcladora **rosa**. Enrosque la aguja en la jeringa precargada hasta que esté apretada, asegurándose de mantener el capuchón protector de la aguja en su lugar. Luego, retire el capuchón con cuidado.

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



Sostenga el vial en posición vertical con la parte inferior sobre una superficie plana e inserte la aguja directamente hacia abajo a través del círculo central marcado en el tapón de goma del vial. Presione lentamente hacia abajo el émbolo de la jeringa para inyectar el agua esterilizada en el vial. Gire suavemente el vial entre los dedos hasta que el polvo se disuelva.

NO lo agite.



Mientras mantiene la aguja insertada, levante y coloque el vial boca abajo y tire de la aguja **rosa** para extraer todo el contenido del vial. Retire la aguja del vial.

No use esta aguja para inyectarse la dosis.



Tire suavemente del émbolo hacia atrás para dejar un pequeño espacio con aire. Vuelva a taponar la aguja. Desenrosque la aguja **rosa** de la jeringa y deseche de inmediato la aguja en un recipiente para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA.

Consulte las preguntas frecuentes para eliminar de forma segura agujas, vial y jeringa usados.

Si la dosis requiere más de un vial de GONAL-F RFF* 75 IU, use la misma aguja **rosa y la jeringa que ahora contiene la mezcla para reconstituir viales adicionales.**

*RFF = fórmula revisada para mujeres.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

- **Coágulos sanguíneos.** GONAL-F RFF 75 IU 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
- **Torsión del ovario.** GONAL-F RFF 75 IU puede aumentar la posibilidad de que el ovario se tuerza si usted ya tiene ciertas afecciones, como SHO, embarazo y cirugía abdominal previa. La torsión de ovario podría provocar la interrupción del flujo sanguíneo al ovario.
- **Ovarios demasiado grandes.** GONAL-F RFF

75 IU 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 RFF 75 IU 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 RFF 75 IU 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 RFF 75 IU más de una vez para quedar embarazada, usted podría presentar una mayor probabilidad de desarrollar tumores en el/ los ovario/s (incluso cáncer).

Los efectos secundarios comunes de GONAL-F RFF 75 IU incluyen los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- hinchazón de estómago
- SHO
- hinchazón y dolor en el lugar de la inyección
- diarrea
- náuseas
- gases
- quiste de ovario

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



GONAL-F RFF* 75 IU 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 vuelva a colocar la tapa. Inmediatamente después del uso, deseche correctamente la jeringa, el vial y las agujas en su 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.

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

GONAL-F RFF* 75 IU debe conservarse lejos de la luz. Los viales (mezclados o sin mezclar) se pueden almacenar en el refrigerador, entre 36 °F y 46 °F, o a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F.

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.

Cómo preparar la dosis y el lugar de la inyección



Retire la tapa del sello de seguridad de la aguja de inyección **roja**. Enrosque la aguja en la jeringa precargada hasta que esté apretada. Tenga cuidado de mantener el capuchón protector de la aguja en su lugar mientras aprieta, y luego, retírelo.

No use el medicamento si la solución líquida se ve descolorida o contiene partículas. Si esto ocurre, deséchelo y llame a su proveedor de atención médica o farmacéutico de inmediato.



Con la jeringa apuntando hacia arriba, golpee la jeringa con suavidad y empuje lentamente el émbolo hasta que desaparezcan todas las burbujas de aire y aparezca una gota de líquido en la punta de la aguja.

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



Vuelva a taponar la aguja y colóquela sobre una superficie limpia y plana. La jeringa ya está lista para usar.

Utilice GONAL-F RFF* 75 IU inmediatamente después de preparar la dosis.



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



MÁS APOYO

Escanee el código QR para ver un video de la inyección de GONAL-F RFF* 75 IU (folitropina alfa para inyección).

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

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar GONAL-F RFF® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de GONAL-F RFF® (folitropina alfa para inyección) para administración subcutánea. 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 RFF es una gonadotropina indicada para:

- 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)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Inducción de la ovulación (2.2)

- Dosis inicial del primer ciclo: 75 unidades internacionales diarias de GONAL-F RFF 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 a 450 unidades internacionales por día

POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 82.5 unidades internacionales de polvo liofilizado en un vial monodosis para reconstitución. Se incluye una jeringa precargada de 1 ml de agua estéril para inyectables, USP para reconstituir y administrar 75 unidades internacionales de folitropina alfa. (3)

CONTRAINDICACIONES

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

- Antecedentes de hipersensibilidad a preparaciones de FSH recombinante 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
- Hemorragia uterina anormal de origen desconocido
- Quiste ovárico o agrandamiento de origen desconocido

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: si ocurre, inicie la terapia adecuada que incluya medidas de apoyo y suspenda la administración de GONAL-F RFF (5.1)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): 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 RFF, 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 RFF, 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 RFF, 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 existe evidencia 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 ($\geq 2\%$) en la inducción de la ovulación incluyen: dolor de cabeza, dolor abdominal, hiperestimulación ovárica, dolor en el lugar de la inyección, diarrea, flatulencias, náuseas, quiste ovárico e inflamación en el lugar de la inyección (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) en el desarrollo de múltiples folículos en TRA incluyen: dolor abdominal, dolor de cabeza, agrandamiento abdominal, hematomas en el lugar de la inyección, náuseas, dolor en el lugar de la inyección, hiperestimulación ovárica, inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección y edema en el lugar de la inyección (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 en el punto 17 la INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE y la información para el paciente aprobada 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 oligoanovulatorias infértiles cuya causa de infertilidad es funcional y no se debe a insuficiencia ovárica primaria.
- 1.2 Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias infértiles como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA).

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre la posología y forma de administración
- 2.2 Preparación de GONAL-F RFF y selección del lugar de inyección
- 2.3 Posología recomendada para la 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 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 (OI):
- 14.2 Desarrollo de múltiples folículos como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA)

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 RFF está indicado para:

- 1.1 Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres oligoanovulatorias infértiles cuya causa de infertilidad es funcional y no se debe a insuficiencia ovárica primaria.
- 1.2 Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias infértiles como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (TRA).

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 RFF. GONAL-F RFF es un producto de 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 RFF.

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

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

- Almacene los viales liofilizados refrigerados o a temperatura ambiente (2-25 °C/36-77 °F) 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.
- Tras la reconstitución del contenido de un vial de un solo uso de GONAL-F RFF en una jeringa precargada que contiene 1 ml de agua estéril para inyección, USP, la jeringa administrará 75 unidades internacionales de folitropina alfa.
- Disuelva el contenido de uno o más viales de un solo uso de GONAL-F RFF en 1 ml de agua estéril para inyección, USP (la concentración no debe superar las 450 unidades internacionales/ml).
- Se proporciona una aguja de calibre 18 para la reconstitución. Retire la aguja y reemplácela con una aguja para inyección de calibre 29.
- Deseche cualquier material reconstituido no utilizado (no almacenar).
- Administre GONAL-F RFF 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 la inducción de la ovulación

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F RFF:

- 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 gradual y se adapta a cada mujer [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. No se han estudiado clínicamente ni se recomiendan las dosis iniciales menores que 37.5 unidades internacionales.

- La dosis inicial de 75 unidades internacionales diarias de GONAL-F RFF 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 RFF en función de los antecedentes de respuesta ovárica a GONAL-F RFF.
- 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 RFF consistente con la expectativa de buenos resultados.
 - Use los ajustes de dosis apropiados de GONAL-F RFF para prevenir el crecimiento folicular múltiple y la cancelación del ciclo.
 - La dosis diaria máxima individual de GONAL-F RFF es de 300 unidades internacionales.
 - En general, no exceda los 35 días de tratamiento.
- Suspenda el tratamiento con GONAL-F RFF si los ovarios están agrandados de forma anormal o si se produce dolor abdominal.
- 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.
- 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.
- No continúe con la administración de 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 RFF (por ejemplo, estradiol superior a 2.000 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)*].
- 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.
- 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 RFF:

- 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 RFF 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 10 días. Para las mujeres menores de 35 años con niveles de gonadotropina endógena suprimidos, inicie la administración de GONAL-F RFF con una dosis de 150 unidades internacionales por día. Para las mujeres de 35 años o más con niveles de gonadotropina endógena suprimidos, inicie la administración de GONAL-F RFF 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 para inducir la maduración folicular final en preparación para la extracción de ovocitos.
- No continúe con 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 RFF [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.5, 5.11)*]. No administre dosis mayores de 450 unidades internacionales por día.

2.5 Dosis omitida

No duplique la siguiente dosis si una mujer omite u olvida tomar una dosis de GONAL-F RFF.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 82.5 unidades internacionales de folitropina alfa como polvo liofilizado en un vial de dosis única para reconstitución, incluida una jeringa precargada de 1 ml de agua estéril para inyección, USP para reconstitución para administrar 75 unidades internacionales de folitropina alfa.

4 CONTRAINDICACIONES

GONAL-F RFF está contraindicado en mujeres 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 (5.1)*].

- 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
- 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 un evento médico distinto 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 (5.5)*], 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 (5.3)*]. 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 (2.3, 2.4)*], 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 RFF 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 distrés respiratorio 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.

El SHO se produjo en 6 de 83 (7.2 %) mujeres tratadas con GONAL-F RFF en un estudio de inducción de la ovulación; ninguno de los casos se clasificó como grave. En un estudio de TRA, el SHO se produjo en 11 de 237 mujeres (4.6 %) tratadas con GONAL-F RFF y uno de los casos (0.42 %) se clasificó como grave.

5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares

Se han informado afecciones pulmonares graves (p. ej., atelectasia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y exacerbación del asma) en mujeres tratadas con gonadotropinas, incluido GONAL-F RFF. Además, se han informado eventos tromboembólicos tanto relacionados como no relacionados con el SHO en mujeres tratadas con gonadotropinas, incluido GONAL-F RFF. La trombosis intravascular y la embolia, que pueden originarse en venas o arterias, pueden hacer que se reduzca el flujo sanguíneo hacia órganos esenciales 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 los eventos 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. En casos aislados, las complicaciones pulmonares o los eventos tromboembólicos han causado 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 han informado casos de torsión ovárica tras el tratamiento con gonadotropinas, incluido GONAL-F RFF. 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 RFF, individualice el tratamiento y use la dosis efectiva más baja [*consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4)*]. 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 están anormalmente agrandados el último día de la terapia con GONAL-F RFF, no administre hCG para reducir la posibilidad de desarrollar 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 RFF, se han informado gestaciones y partos multifetales. En un ensayo de inducción de la ovulación, el 20 % de los nacidos vivos fueron partos múltiples en mujeres que recibieron GONAL-F RFF durante tres ciclos de tratamiento.

En un ensayo de TRA, el 35.1 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples de mujeres que recibieron GONAL-F RFF. La tasa de partos múltiples depende de la cantidad de embriones transferidos. Antes de comenzar el tratamiento con GONAL-F RFF, 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 (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 espermatozoides [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 espermatozoide) y con la incidencia más alta de gestaciones multifetales tras la fertilización in vitro (FIV) o la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). No existe evidencia de que el uso de 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 es mayor con productos que contienen gonadotropina, incluido GONAL-F RFF. 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 RFF produce únicamente recuperación y desarrollo foliculares. Cuando no hay un pico de hormona luteinizante endógena, se administra hCG para promover la ovulación si al controlar a la paciente se detectan señales de suficiente desarrollo folicular. Esto puede estimarse con ecografía solamente o en combinación con medición de las concentraciones 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 agrandamiento de los ovarios y la reducción del riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica 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.

Se evaluó la seguridad de GONAL-F RFF en dos ensayos clínicos (uno de inducción de la ovulación y uno de tecnología de reproducción asistida).

Inducción de la ovulación

En un ensayo de múltiples ciclos (un máximo de tres ciclos), multinacional, multicéntrico, ciego al evaluador, comparador de activo versus un comparador de FSH recombinante, un total de 83 mujeres infértiles oligoanovulatorias fueron aleatorizadas y se sometieron a inducción de la ovulación con GONAL-F RFF. Las reacciones adversas que se presentaron en por lo menos el 2.0 % de las mujeres que recibieron GONAL-F RFF se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas comunes informadas a una frecuencia de ≥ 2 % en un estudio de inducción de la ovulación

Clase de órganos y sistemas/reacciones adversas	GONAL-F RFF [N = 83^a (176 ciclos de tratamiento^b)] n^c (%)
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	22 (26.5 %)
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	10 (12.0 %)
Náuseas	3 (3.6 %)
Flatulencia	3 (3.6 %)
Diarrea	3 (3.6 %)

Sistema reproductivo, femenino	
Hiperestimulación ovárica	6 (7.2 %)
Quiiste ovárico	3 (3.6 %)
Lugar de la aplicación	
Dolor en el lugar de la inyección	4 (4.8 %)
Inflamación en el lugar de la inyección	2 (2.4 %)

^a cantidad total de mujeres tratadas con GONAL-F RFF

^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 monocíclico ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, de factor de comparación de principio activo frente un factor de comparación con hormona folículoestimulante recombinante, se asignó aleatoriamente a un total de 237 mujeres infértiles con función ovulatoria normal y se les administró GONAL-F RFF como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (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 2.0 % de las mujeres se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas comunes informadas a una frecuencia de ≥ 2 % en un ensayo de tecnología de reproducción asistida

Clase de órganos y sistemas/reacciones adversas	GONAL-F RFF (N = 237^a) n^b (%)
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	55 (23.2 %)
Náuseas	19 (8.0 %)
Cuerpo entero: general	
Distensión abdominal	33 (13.9 %)
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	44 (18.6 %)

Trastornos del lugar de la aplicación	
Moretones en el lugar de la inyección	23 (9.7 %)
Dolor en el lugar de la inyección	13 (5.5 %)
Inflamación en el lugar de la inyección	10 (4.2 %)
Reacción en el lugar de la inyección	10 (4.2 %)
Edema en el lugar de la inyección	6 (2.5 %)
Sistema reproductivo, femenino	
Hiperestimulación ovárica	11 (4.6 %)

^a cantidad total de mujeres tratadas con GONAL-F RFF

^b cantidad de mujeres que tuvieron la reacción adversa

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de GONAL-F RFF. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

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 RFF no está indicado en mujeres embarazadas.

La incidencia de malformaciones congénitas tras el tratamiento con ciertos tipos de tecnología de reproducción asistida (TRA) (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 RFF) solas o como parte de ciclos de FIV o ICSI, aumente el riesgo de malformaciones congénitas.

El riesgo de aborto espontáneo aumenta en mujeres que han usado productos con gonadotropinas (incluido GONAL-F RFF) 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 a GONAL-F RFF o GONAL-F 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 embrionario 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 RFF 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 amamenten durante el tratamiento con GONAL-F RFF.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Dado que GONAL-F RFF no está indicado en mujeres embarazadas, verifique que la prueba de embarazo sea negativa antes de administrar GONAL-F RFF 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 RFF en mujeres posmenopáusicas y no está indicado en esta población.

10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN

GONAL-F RFF (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 su estructura primaria y terciaria no pueden distinguirse de las de la hormona estimulante del folículo humano.

La producción de hormona folículoestimulante humana recombinante se realiza en células ováricas de hámster chino 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 RFF 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 RFF es un polvo liofilizado estéril para inyectar en forma subcutánea después de su reconstitución.

Cada vial de dosis única de GONAL-F RFF contiene 82 unidades internacionales (6 mcg) de folitropina alfa, para administrar 75 unidades internacionales (5.5 mcg), y 30 mg de sacarosa; 1.11 mg de fosfato de sodio dibásico dihidratado; 0.45 mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado; 0.1 mg de metionina y 0.05 mg de polisorbato 20. Para ajustar el pH, es posible utilizar ácido fosfórico o hidróxido de sodio antes de la liofilización. Los viales se reconstituyen con agua estéril para inyección, USP.

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

GONAL-F RFF 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 RFF si los controles realizados a la paciente indican que se han alcanzado los parámetros de desarrollo folicular suficientes.

12.2 Farmacodinámica

La farmacodinámica de GONAL-F RFF no se ha caracterizado completamente. Existe variabilidad entre mujeres con respecto a la respuesta a la administración de la hormona folículoestimulante.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de GONAL-F RFF no se ha caracterizado completamente. El AUC_{last} media de folitropina alfa (% CV) es de 884 unidades internacionales h/l (20 %) y la C_{máx.} es 9.83 unidades internacionales/l (23 %) luego de una sola dosis subcutánea de 300 unidades internacionales de GONAL-F RFF a 21 premenopáusicas voluntarias sanas que habían recibido previamente un agonista de GnRH para la regulación negativa de la pituitaria.

Absorción

El tiempo medio (% CV) hasta la C_{máx.} es de 15.5 horas (43 %).

Eliminación

La vida media de eliminación media (% CV) de la folitropina alfa es de 53 horas (52 %) y depende de la tasa de absorción.

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 cancerígeno de GONAL-F RFF. 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 (OI):

Se evaluó la inducción de la ovulación en mujeres infértiles oligoanovulatorias en un estudio aleatorio, ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, controlado con principio activo. Las mujeres se asignaron aleatoriamente para recibir GONAL-F RFF (n = 83), administrado por vía subcutánea o un factor de comparación de hormona folículoestimulante recombinante humana. Se permitió el uso de agentes sensibilizadores de insulina durante el ensayo. El ensayo se diseñó para evaluar y comparar las tasas medias de ovulación en el primer ciclo de tratamiento. Los resultados para GONAL-F RFF se detallan en la Tabla 3. También figuran en esta tabla los resultados secundarios del ciclo 1 al ciclo 3. El estudio no estaba estructurado para demostrar las diferencias en ninguno de los resultados secundarios.

Tabla 3: Tasas acumuladas de ovulación y embarazo clínico obtenidas en el ciclo de inducción de la ovulación

Ciclo	GONAL-F RFF (n = 83)	
	Porcentaje acumulado ^a de ovulación	Tasa acumulada ^a de embarazo clínico ^d
Ciclo 1	72 % ^b	28 % ^c
Ciclo 2	89 % ^c	41 % ^c
Ciclo 3	92 % ^c	45 % ^c

^aSe determinaron las tasas acumuladas para cada mujer en los ciclos 1, 2 y 3.

^bNo inferiores a la hormona folículoestimulante recombinante humana de control en función de un análisis de intención de tratar de intervalo bilateral de confianza del 95 %.

^cResultados de eficacia secundaria. El ensayo no tenía el poder suficiente para demostrar diferencias en estos resultados.

^dEl 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.

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

Se evaluó la eficacia de GONAL-F RFF en un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, controlado con principio activo, en mujeres infértiles sanas con ovulación normal tratadas durante un ciclo con estimulación ovárica controlada, como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (específicamente la fertilización in vitro [FIV] o inyección intracitoplásmica de esperma [ICSI]). Las mujeres se asignaron aleatoriamente para recibir GONAL-F RFF (n = 237), administrado por vía subcutánea o un factor de comparación de hormona folículoestimulante recombinante humana. La aleatorización se estratificó mediante la técnica de inseminación (FIV frente ICSI). Todas las mujeres recibieron un agonista de GnRH para la regulación por disminución de la glándula pituitaria antes de recibir estimulación con FSH recombinante. El criterio de valoración principal fue el número medio de ovocitos fertilizados el día después de la inseminación. Las dosis iniciales de GONAL-F RFF fueron de 150 unidades internacionales por día para las mujeres menores de 35 años de edad y de 225 unidades internacionales para las mujeres de 35 años de edad y mayores. La dosis máxima administrada para ambos grupos de edades fue de 450 unidades internacionales por día. En la Tabla 4 se detallan los resultados del tratamiento para GONAL-F RFF.

Tabla 4: Resultados del tratamiento en el grupo con tecnología de reproducción asistida

Resultado del ensayo	valor (n)
Cantidad media de ovocitos 2PN por mujer ^a	6.3 (237)
Cantidad media de ovocitos 2PN por mujer que recibe IVF ^b	6.1 (88)
Cantidad media de ovocitos 2PN por mujer que recibe ICSI ^b	6.5 (132)
Tasa de embarazos clínicos ^c por intento	33.5 % (218)
Tasa de embarazos clínicos ^c por transferencia de embriones ^d	35.8 % (204)
Duración media del tratamiento en días (intervalo) ^d	9.7 [3-21] (230)

^a No inferiores al factor de comparación de hormona folículoestimulante recombinante humana, en función de un análisis de intención de tratar de intervalo bilateral de confianza del 95 %.

^b Análisis de subgrupos. El ensayo no estaba estructurado para demostrar las diferencias en subgrupos.

^c Un 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 35 y 42 tras la administración de hCG.

^d Resultados de eficacia secundaria. El ensayo no tenía el poder suficiente para demostrar diferencias en estos resultados.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 PRESENTACIÓN

GONAL-F RFF (folitropina alfa para inyección) se suministra en un polvo blanco liofilizado estéril en viales de dosis única que contienen 82 unidades internacionales con diluyente (agua estéril para inyección, USP) en una jeringa precargada. Después de reconstituir el medicamento con el diluyente según las instrucciones, cada vial permite administrar una dosis de 75 unidades internacionales.

Se ofrecen las siguientes combinaciones de envases:

1 vial de 75 unidades internacionales de GONAL-F RFF y 1 jeringa precargada con 1 ml de agua estéril para inyección, USP; 1 aguja de reconstitución (calibre 18), 1 aguja de administración (calibre 29), NDC 44087-9005-1

10 viales de 75 unidades internacionales de GONAL-F RFF y 10 jeringas precargadas con 1 ml de agua estéril para inyección, USP; 10 agujas de reconstitución (calibre 18), 10 agujas de administración (calibre 29), NDC 44087-9005-6

16.2 ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los viales con el medicamento liofilizado pueden almacenarse refrigerados o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C o entre 36 °F y 77 °F). Protéjalo de la luz. Úselo inmediatamente después de la reconstitución [*consulte Posología y administración (2.2)*].

El agua estéril para inyección, USP, se suministra en una jeringa precargada. Se suministran agujas distintas para reconstituir (18G) y para administrar (29G) el medicamento.

Nota: No se ha incorporado ninguna sustancia antimicrobiana ni de otro tipo al agua estéril para inyección para los viales de dosis única. El agua estéril para inyección no es apta para inyecciones intravasculares sin que primero se la convierta en aproximadamente isotónica mediante la incorporación de un soluto adecuado.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje a mujeres 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 que suspendan la administración de Gonal-F RFF 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 al 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 RFF. Aconseje a las mujeres que busquen atención médica si presentan 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 RFF. Si los ovarios están anormalmente agrandados el último día de la terapia con GONAL-F RFF, 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

Antes de comenzar el tratamiento con GONAL-F RFF, se debe advertir a la mujer y a su pareja sobre el posible riesgo de gestación y parto multifetales [*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 RFF). 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 amamenten porque la secreción de prolactina durante la lactancia puede ocasionar una respuesta inadecuada a la estimulación ovárica con Gonal-F RFF [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Posología y uso de los viales de dosis única de GONAL-F RFF

Instruya a las mujeres sobre el uso y la posología correctos de GONAL-F RFF [*consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4)*]. Indique a las mujeres que reconstituyan uno o más viales de GONAL-F RFF con 1 ml de diluyente estéril y la aguja mezcladora rosa calibre 18G de 1-1/2" proporcionada. Indique a las mujeres que deben quitarse la aguja mezcladora de manera segura y reemplazarla con una aguja para inyección de 1/2" calibre 29. Aconséjeles que no cambien la dosis ni la hora de administración, a menos que lo indique el proveedor de atención médica.

Duración del tratamiento con GONAL-F RFF y seguimiento necesario en mujeres sometidas a este tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con GONAL-F RFF, informe a las mujeres 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) y Advertencias y precauciones (5.11)*].

Instrucciones para dosis omitidas

Informe a la mujer que, si omite u olvida administrarse una dosis de GONAL-F RFF, la siguiente dosis no debe duplicarse. Además, deberá llamar a su proveedor de atención médica para obtener más instrucciones sobre la posología [*consulte Posología y forma de administración (2.5)*].

Fabricado para:
EMD Serono, Inc.
Rockland, MA 02370 EE. UU.