

Pasos para la autoinyección de GONAL-F® RFF* Redi-ject®

Una pluma inyectable fácil de usar†



La confianza importa

La r-FSH más recetada en los Estados Unidos.

INDICACIONES

Gonal-f® RFF* Redi-ject® (inyección de folitropina alfa) es un medicamento recetado que contiene hormona foliculoestimulante humana (FSH) que se usa en mujeres infértiles para:

- ayudar a la ovulación y el embarazo en mujeres que son infértiles debido a una causa distinta a la insuficiencia ovárica primaria;
- hacer que los ovarios produzcan 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* Redi-ject® si usted:

- 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 de FSH que indican insuficiencia gonadal primaria;
- está embarazada o cree que puede estarlo, debido al riesgo potencial para el feto;

- tiene problemas de tiroides, suprarrenales o pituitarios no controlados;
- tiene un tumor en los órganos femeninos, incluidos los ovarios, las mamas o el útero;
- 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;
- tiene quistes ováricos u ovarios grandes sin causa conocida, no debidos al síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Antes de usar Gonal-f® RFF* Redi-ject®, informe a su proveedor de atención médica sobre sus antecedentes médicos, e incluya los medicamentos recetados o de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales que utiliza, ya sea que tenga o haya tenido asma, cirugía abdominal, quistes ováricos, enfermedad de poliquistosis ovárica, coágulos sanguíneos (trombosis) o antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, o está amamantando o planea amamantar.

Gonal-f® RFF* Redi-ject® puede causar efectos secundarios graves que incluyen los siguientes:

- Reacciones alérgicas graves o mortales. Deje de usar Gonal-f® RFF* Redi-ject® y vaya al hospital de inmediato si tiene síntomas de una reacción alérgica que pueden incluir dificultad para respirar, hinchazón de la cara, protuberancias rojas con prurito o sarpullido en la piel (urticaria).
- Distensión abdominal o dolor de estómago causado por el agrandamiento de los ovarios o la acumulación de líquido en el estómago, el pecho y el corazón causada por el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). El SHO puede requerir hospitalización y, en casos raros, ha causado la muerte. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas de SHO, que incluyen dificultad para respirar, dolor intenso en la zona inferior del estómago (pélvica), disminución de la

producción de orina, náuseas, vómitos, aumento de peso y diarrea.

- Gonal-f® RFF* también puede causar o empeorar los problemas pulmonares (incluso la falta grave de aire y el asma), los problemas sanguíneos y los problemas de los vasos sanguíneos (incluso los coágulos y los derrames cerebrales), que en raras ocasiones han causado la muerte.
- Torsión de ovario, que requiere atención médica.
- Las posibilidades de tener un bebé con defectos de nacimiento pueden aumentar en un bebé que nace después de un ciclo de TRA y pueden verse afectadas por la edad de la madre, los problemas del esperma del padre y los antecedentes genéticos asociados con el óvulo y el esperma.
- El uso de Gonal-f® RFF* Redi-ject® puede resultar en un embarazo con más de un bebé y el nacimiento de varios bebés.
- Embarazo ectópico (embarazo fuera del útero).

- Un mayor riesgo de aborto espontáneo.
- Si ha usado medicamentos para la fertilidad tales como Gonal-f® RFF* Redi-ject® antes de quedar embarazada, es posible que tenga una mayor probabilidad de desarrollar tumores en el/los ovario/s (incluso cáncer).
- Se deben utilizar ecografías y pruebas de laboratorio para controlar el tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes de Gonal-f® RFF* Redi-ject® incluyen los siguientes:

- dolor de cabeza, dolor abdominal e hiperestimulación ovárica por inducción ovulatoria.

Consulte la Información importante sobre riesgos que continúa en la página 2 y la Información de prescripción y la Información del paciente completas adjuntas.

*RFF = fórmula revisada para mujeres.

Cómo usar GONAL-F RFF* Redi-ject®

No se inyecte Gonal-f® RFF* Redi-ject® en casa hasta que su proveedor de atención médica le haya enseñado cuál es la forma correcta de hacerlo. Gonal-f® RFF* Redi-ject® se inyecta en la piel del área abdominal. Elija un lugar de inyección diferente cada día para minimizar el enrojecimiento, la irritación u otros problemas de la piel.

Lea con atención las siguientes instrucciones.

PREPARACIÓN: Antes de comenzar



Saque el medicamento del refrigerador unos 30 minutos antes de inyectarlo 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:

- una pluma precargada Gonal-f® RFF* Redi-ject®
- una aguja desechable
- una gasa con alcohol
- un recipiente para objetos punzantes

†Un estudio con 60 participantes evaluó la pluma inyectora después de recibir la capacitación. De las participantes, 23 eran pacientes (mujeres con infertilidad) y calificaron la pluma inyectora por su facilidad de uso (1 = difícil y 7 = fácil). Aproximadamente, el 5% de las pacientes la calificaron con 5, el 70% la calificó con 6 y el 25% la calificó con 7.

Cómo preparar la pluma



Retire la tapa de la pluma y retire el sello de la aguja.

Llame a su proveedor de atención médica si la pluma está rota, el líquido está descolorido o turbio o el sello de la aguja está roto.



Empuje la aguja sobre el extremo de plástico transparente de la pluma y gire la aguja hasta que ya no pueda girarla más.

No coloque la aguja con demasiada fuerza, ya que podría ser difícil retirarla después de la inyección.



Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para más tarde.



Mantenga la aguja apuntando hacia arriba, retire con cuidado el protector interior verde de la aguja y descártelo.



Si está utilizando una pluma nueva, compruebe si hay una gota de líquido en la punta de la aguja. Si no ve una gota, siga los pasos indicados a continuación.

Al reutilizar una pluma, no es necesario que compruebe si hay una gota. Continúe con la sección Cómo establecer la dosis. Asegúrese de utilizar una aguja nueva para cada inyección. Las agujas se incluyen en el paquete.

Cómo establecer la dosis y preparar el lugar de la inyección



Gire la perilla para establecer la dosis hasta que aparezca la dosis prevista en el indicador de información de dosis.

Puede girar la perilla para establecer la dosis hacia atrás si la gira más allá de la dosis prevista. Llame a su proveedor de atención médica si no está segura de cuál es su dosis.



Seleccione el lugar de la inyección y limpie la piel con una gasa con alcohol.

Cómo inyectar la dosis



Con una mano, pellizque la piel alrededor del lugar de la inyección, que ha limpiado previamente.



Gonal-f® RFF* Redi-ject® se administra mediante una inyección debajo de la piel. Sostenga la pluma en un ángulo de 90° con respecto al lugar de la inyección y presione la aguja contra la piel.



Use el pulgar para presionar la perilla para establecer la dosis hacia abajo, tanto como sea posible, durante cinco segundos.

Después de contar lentamente hasta cinco, retire la aguja de la piel y **luego** suelte la perilla para establecer la dosis.



Para evitar el riesgo de infección, debe retirar la aguja de la pluma y desecharla después de cada inyección. Si la pluma está vacía después de la inyección, descártela en un recipiente para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA. No reutilice ni comparta jeringas o agujas.

Consulte las preguntas frecuentes para desechar la pluma de forma segura.

Cómo completar una dosis incompleta

Si ha terminado la inyección y la información de dosis que se muestra en la pluma no indica 0, la inyección está incompleta. Se necesitará una segunda pluma Gonal-f® RFF* Redi-ject® para terminar la dosis. En la nueva pluma, marque el número que aparece en el indicador de información de dosis en la pluma vacía y luego repita el paso "Cómo inyectar la dosis" antes descrito.



MÁS APOYO

Escanee el código QR para ver un video de la inyección de Gonal-f® RFF* Redi-ject® (follitropina alfa para inyección).

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

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.

¿Cómo sé que la pluma está totalmente vacía?

Cuando las dosis inyectadas combinadas equivalen a la cantidad de UI disponibles en la pluma y la ventana de dosificación muestra 0, el dispositivo está vacío. Pregúntele a su proveedor de atención médica sobre la posibilidad de tener un diario de tratamiento que la ayude a llevar un mejor registro de las inyecciones.

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

Gonal-f® RFF* Redi-ject® debe almacenarse con la tapa colocada y lejos de la luz. Las plumas nuevas deben guardarse en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F hasta la fecha de vencimiento, o a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F hasta por tres meses o hasta la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero.

Si queda medicamento en la pluma después de la inyección, se puede guardar en el refrigerador o a temperatura ambiente hasta 28 días antes de desecharlo de manera segura.

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)

- **En TRA:** dolor abdominal, náuseas, agrandamiento abdominal, dolor de cabeza y hematomas en el lugar de la inyección.

Se recomienda que informe a la FDA los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088. O comuníquese con EMD Serono al 1-800-283-8088.

Use Gonal-f® RFF* Redi-ject® según las indicaciones, y no cambie la dosis a menos que se lo indiquen. No comparta la pluma Gonal-f® RFF* Redi-ject® ni las agujas con otra persona; puede infectar a la otra persona o contraer una infección de ella.

Lea atentamente las instrucciones de uso de Gonal-f® RFF* Redi-ject® que se incluyen con la pluma para obtener información acerca del uso correcto de Gonal-f® RFF* Redi-ject®, y siga toda la capacitación y todas las instrucciones proporcionadas por su proveedor de atención médica.

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

*RFF = fórmula revisada para mujeres.

! Cómo crear una gota de líquido



Gire la perilla para establecer la dosis hasta que el indicador de información de dosis de la pluma indique 25.



Apunte la aguja hacia arriba y golpee suavemente el depósito para que las burbujas de aire suban hasta la parte superior.



Mantenga la aguja apuntando hacia arriba y presione lentamente la perilla para establecer la dosis, hasta que aparezcan una o más gotas diminutas de líquido en la punta de la aguja.



Suelta la perilla para establecer la dosis y asegúrese de que el indicador de información de dosis indique 0.

DATOS DESTACADOS DE LA PRESCRIPCIÓN Los datos aquí destacados no incluyen toda la información necesaria para usar Gonal-f® RFF Redi-ject® de forma segura y eficaz. Vea la información completa sobre la prescripción de Gonal-f® RFF Redi-ject®

Gonal-f® RFF Redi-ject® (inyección de folitropina alfa) para uso subcutáneo *fórmula modificada para mujeres Aprobación inicial en EE. UU.: 1997

INDICACIONES Y USO

Gonal-f® RFF Redi-ject® es un autoinyector prellenado de gonadotropina indicado para lo siguiente:

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Inducción ovulatoria (2.2)

- Dosis inicial del primer ciclo: 75 unidades internacionales diarias de Gonal-f® RFF Redi-ject® durante 14 días, administradas subcutáneamente
- Dosis individualizadas después de 14 días
- No se recomienda administrar dosis mayores de 300 unidades internacionales diarias de hormona folículoestimulante

Tecnología de reproducción asistida (2.3)

- Dosis inicial del primer ciclo: 150 unidades internacionales diarias, administradas subcutáneamente
- La dosificación se ajusta una vez transcurridos 3 a 5 días y entre 75 y 150 unidades internacionales en cada ajuste
- No administre dosis mayores de 450 unidades internacionales por día

DOSIFICACIONES Y POTENCIAS DE LAS DOSIS

- Inyección: Gonal-f® RFF Redi-ject®, 300 unidades internacionales por 0.5 mL en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis (3)
- Inyección: Gonal-f® RFF Redi-ject®, 450 unidades internacionales por 0.75 mL en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis (3)
- Inyección: Gonal-f® RFF Redi-ject®, 900 unidades internacionales por 1.5 mL en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis (3)

CONTRAINDICACIONES

Gonal-f® RFF Redi-ject® está contraindicado en mujeres que presentan (4):

- Hipersensibilidad a preparaciones de hormona folículoestimulante recombinante o a uno de sus excipientes
- Concentraciones elevadas de hormona folículoestimulante, lo que indica insuficiencia gonadal primaria
- Embarazo
- Endocrinopatías no gonadales no controladas
- Tumores dependientes de hormonas sexuales en el tracto reproductivo y órganos accesorios.
- Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo
- Hemorragia uterina anormal de origen desconocido
- Quiste o agrandamiento ovárico de origen desconocido, no debido a síndrome del ovario poliquístico

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (5.1)
- Agrandamiento ovárico anormal (5.2)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (5.3)
- Complicaciones pulmonares y vasculares (5.4)
- Torsión ovárica (5.5)
- Gestación y parto multifetales (5.6)
- Malformación congénita (5.7)
- Embarazo ectópico (5.8)
- Aborto espontáneo (5.9)
- Neoplasias ováricas (5.10)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de la inducción ovulatoria pueden ser: dolor de cabeza, dolor abdominal, hiperestimulación ovárica (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de la tecnología de reproducción asistida pueden ser: dolor abdominal, náuseas, distensión abdominal, dolor de cabeza, moretones en el lugar de la inyección (6.1)

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- No usar Gonal-f® RFF Redi-ject® en mujeres embarazadas (4, 8.1),
- Madres lactantes: se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. (8.3)
- Uso pediátrico: no se han determinado la seguridad ni la eficacia. (8.4)
- Insuficiencia renal y hepática: no se han establecido la seguridad, la eficacia ni la farmacocinética de Gonal-f® RFF Redi-ject® en mujeres con insuficiencia renal o hepática. (8.6)

**Consulte 17 para ver INFORMACIÓN DE
ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado
para pacientes aprobado por la FDA**

Revisado: 02/2020

**INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN:
CONTENIDO***

1 INDICACIONES Y USO

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

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general de dosificación
- 2.2 Dosificación recomendada para inducción ovulatoria
- 2.3 Dosificación recomendada para la tecnología de reproducción asistida.

3 DOSIFICACIONES Y POTENCIAS DE LAS DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia
- 5.2 Agrandamiento ovárico anormal
- 5.3 Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
- 5.4 Complicaciones pulmonares y vasculares
- 5.5 Torsión ovárica
- 5.6 Gestación y parto multifetales
- 5.7 Malformaciones congénitas
- 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 tras la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.6 Insuficiencia renal y hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Inducción ovulatoria
- 14.2 Tecnología de reproducción asistida

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- 17.1 Dosificación y uso de Gonal-f® RFF Redi-ject®
- 17.2 Duración del tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject® y seguimiento necesario en mujeres sometidas a tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®
- 17.3 Instrucciones para dosis omitidas
- 17.4 Síndrome de hiperestimulación ovárica
- 17.5 Gestación y parto multifetales

*No se listan las secciones ni los apartados omitidos de la información completa de prescripción

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

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

Antes de iniciar el tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®:

- 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

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

- Antes de iniciar el tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®:
- 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

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general de dosificación

- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el envase lo permitan.
- Gonal-f® RFF Redi-ject® es un autoinyector desechable prellenado previsto para dispensar múltiples dosis.
- Gonal-f® RFF Redi-ject® puede ajustarse en incrementos de 12.5 unidades internacionales.
- Administre Gonal-f® RFF Redi-ject® subcutáneamente en el abdomen del modo descrito en las Instrucciones de uso
- No trate de mezclar ningún otro medicamento dentro del inyector con Gonal-f® RFF Redi-ject®.
- Indíqueles a las mujeres que saquen el autoinyector de Gonal-f® RFF Redi-ject® del refrigerador como mínimo 30 minutos antes de usarlo para permitir que Gonal-f® RFF Redi-ject® alcance la temperatura ambiente y evitar así la molestia de una inyección fría.

2.2 Dosificación recomendada para inducción ovulatoria

El programa de dosificación es escalonado y adaptado para cada mujer [ver Estudios clínicos (14.1)]. No se han estudiado clínicamente ni se recomiendan las dosis iniciales menores de 37.5 unidades internacionales.

- La dosis inicial de 75 unidades internacionales diarias de Gonal-f® RFF Redi-ject® se administra subcutáneamente durante 14 días en el primer ciclo de uso.

En los ciclos posteriores de tratamiento, la dosis inicial (y los ajustes de dosificación) de Gonal-f® RFF Redi-ject® debe determinarse en función de los antecedentes de respuesta ovárica a Gonal-f® RFF Redi-ject®.

- Al planificar la dosis adaptada individualmente de una mujer, debe tenerse en cuenta lo siguiente:
 - Para prevenir el crecimiento de múltiples folículos y la cancelación del ciclo, deben usarse los ajustes de dosis de Gonal-f® RFF Redi-ject® adecuados.
 - La dosis diaria máxima individual de Gonal-f® RFF Redi-ject® es de 300 unidades internacionales.
 - En general, el tratamiento no debe extenderse más de 35 días.
- 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.
- Una vez que se alcancen las condiciones preovulatorias, administre la gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la maduración final de los oocitos y la ovulación.
- El último día de tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject® no administre la hCG en casos en los que la observación ovárica sugiera un aumento del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.11)*].
- 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 les recomiende que tengan relaciones sexuales si ha aumentado el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*].

2.3 Dosificación recomendada para la tecnología de reproducción asistida.

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

- A partir del 2.º o 3.º día del ciclo, se administra subcutáneamente una dosis inicial de 150 unidades internacionales diarias de Gonal-f® RFF Redi-ject® 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 Redi-ject® 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 Redi-ject® 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 dosificación con una frecuencia mayor a cada 3-5 días ni en incrementos mayores de 75-150 unidades internacionales en cada ajuste.

- Continúe el tratamiento hasta que el desarrollo folicular adecuado sea evidente. Luego, administre hCG.

El último día de tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject® no administre la hCG en casos en los que la observación ovárica sugiera un aumento del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.11)*].

- No se recomienda administrar dosis mayores de 450 unidades internacionales por día.

3 DOSIFICACIONES Y POTENCIAS DE LAS DOSIS

- Inyección: Gonal-f® RFF Redi-ject®, 300 unidades internacionales por 0.5 mL en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis
- Inyección: Gonal-f® RFF Redi-ject®, 450 unidades internacionales por 0.75 mL en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis
- Inyección: Gonal-f® RFF Redi-ject®, 900 unidades internacionales por 1.5 mL en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis

4 CONTRAINDICACIONES

Gonal-f® RFF Redi-ject® está contraindicado en mujeres que presentan:

- Antecedentes de hipersensibilidad a productos de hormona folículoestimulante recombinante
- Concentraciones elevadas de hormona folículoestimulante, lo que indica insuficiencia gonadal primaria
- Embarazo

Gonal-f® RFF Redi-ject® puede causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Gonal-f® RFF Redi-ject® está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si una mujer queda embarazada mientras está usándolo, deberá informársele sobre el peligro potencial para el feto.

- Presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (p. ej., trastornos tiroideos, suprarrenales o pituitarios) [*consulte Indicaciones y uso (1.1, 1.2)*]
- Tumores dependientes de hormonas sexuales en el tracto reproductivo y órganos accesorios
- Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo
- Hemorragia uterina anormal de origen desconocido
- Quiste o agrandamiento ovárico de origen desconocido, no debido a síndrome del ovario poliquístico

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Gonal-f® RFF Redi-ject® solo debe ser usado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infertilidad. Gonal-f® RFF Redi-ject® contiene una sustancia gonadotrópica capaz de producir síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres con o sin complicaciones pulmonares o vasculares [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.4, 5.5)*] 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)*]. Debe usarse la dosis mínima eficaz.

Debe prestarse suma atención al diagnóstico de infertilidad y a la selección de candidatas para el tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject® [consulte *Indicaciones y uso (1.1, 1.2) y Dosificación y administración (2.2, 2.3)*].

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 adecuadas medidas complementarias si se presenta inestabilidad cardiovascular o compromiso respiratorio, y suspenda el uso definitivamente.

5.2 Agrandamiento ovárico anormal

Para reducir al mínimo los riesgos relacionados con el agrandamiento ovárico anormal que puede ocurrir al administrar el tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®, el tratamiento debe ajustarse a cada paciente y debe usarse la dosis mínima eficaz [consulte *Dosificación y 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 (5.11)*].

Si los ovarios muestran agrandamiento anormal el último día del tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®, no se debe administrar hCG para así reducir la posibilidad de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]. 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 (5.3)*].

5.3 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, aumento de peso, disnea y oliguria. La valoración clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, insuficiencia pulmonar aguda y reacciones tromboembólicas [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]. En relación con OHSS se han informado anomalías transitorias en la prueba de función hepática que sugieren disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en una biopsia hepática.

El SHO ocurre después de suspender definitivamente 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 *Advertencias y precauciones (5.2)*], se debe suspender la administración del hCG. Los casos del 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 presenta un caso grave de SHO, se deben suspender las gonadotropinas, incluida la hCG, y se debe considerar si la mujer afectada necesita hospitalización. 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 del modo descrito a 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. Según las necesidades médicas, se deben evaluar exhaustivamente, a diario o con mayor frecuencia, ingreso y egreso de líquidos, peso, hematocrito, suero y electrolitos urinarios, gravedad específica de la orina, BUN y creatinina, cantidad total de proteínas con albúmina: proporción de globulina, estudios de coagulación, electrocardiograma para detectar hipercalemia 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 de 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 que sea posible. Se debe consultar a un médico que tenga experiencia en el tratamiento de este síndrome o de desequilibrios de líquidos y electrolitos.

Durante los estudios clínicos con Gonal-f® RFF, el 7.2 % de 83 mujeres tratadas con este medicamento para inducir la ovulación y el 4.6 % de 237 mujeres sometidas a tecnología de reproducción asistida con Gonal-f® RFF desarrollaron el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

5.4 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. Además, se han informado eventos tromboembólicos tanto relacionados como no relacionados con 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 las secuelas de dichas reacciones se incluyen tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión vascular cerebral (apoplejía) 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 ovulatoria y de la tecnología de reproducción asistida deben considerarse en función de los riesgos. Debe observarse que el embarazo también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

5.5 Torsión ovárica

Se han informado casos de torsión ovárica tras el tratamiento con gonadotropinas. Esto puede tener relación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), el 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.

5.6 Gestación y parto multifetales

En todos los tratamientos con gonadotropina, como el tratamiento con Gonal-f® RFF se han informado gestaciones y partos multifetales.

Durante los estudios clínicos con Gonal-f® RFF, el 20 % de los nacimientos vivos en mujeres a quienes se les administró el tratamiento de inducción ovulatoria y el 35.1 % de los de las mujeres sometidas a tecnología de reproducción asistida fueron partos múltiples.

Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®, se debe advertir a la mujer y a su pareja sobre el posible riesgo de gestación y parto multifetales.

5.7 Malformaciones congénitas

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 existen indicaciones de que el uso de las gonadotropinas durante cualquiera de estos dos tipos de reproducción asistida esté relacionado con un riesgo mayor de malformaciones congénitas.

5.8 Embarazo ectópico

Dado que las mujeres infértiles sometidas a tecnología de reproducción asistida con frecuencia presentan anomalías en las trompas, puede haber una mayor incidencia de embarazos ectópicos. La confirmación temprana de un embarazo intrauterino debe realizarse mediante pruebas de β -hCG y ecografía transvaginal.

5.9 Aborto espontáneo

El riesgo de aborto espontáneo aumenta con productos de gonadotropina. Sin embargo, no se ha establecido 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 relación causal.

5.11 Análisis de laboratorio

En la mayoría de los casos, el tratamiento de las mujeres con Gonal-f® RFF Redi-ject® producirá solamente crecimiento y maduración foliculares. Cuando no hay un pico de hormona luteinizante endógena, se administra hCG si al supervisar 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 agrandamiento 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 se tratan en otras partes de la etiqueta:

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Agrandamiento ovárico anormal [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Síndrome de hiperestimulación ovárica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Atelectasia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y exacerbación del asma [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Eventos tromboembólicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Torsión ovárica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Gestación y parto multifetales [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Malformaciones congénitas [*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 estudios clínicos (uno de inducción ovulatoria y uno de tecnología de reproducción asistida).

Inducción ovulatoria

En un estudio multicíclico (3) ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, de factor activo de comparación vs. factor de comparación con hormona folículoestimulante recombinante, se aleatorizó a un total de 83 mujeres infértiles oligoanovulatorias y se las sometió a inducción ovulatoria 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 $\geq 2\%$ en un estudio de inducción ovulatoria

Clase de órgano corporal/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 digestivo	
Dolor abdominal	10 (12.0 %)
Náuseas	3 (3.6 %)
Flatulencia	3 (3.6 %)
Diarrea	3 (3.6 %)
Neoplasia	
Quiste ovárico	3 (3.6 %)
Reproductivo, femenino	
Hiperestimulación ovárica	6 (7.2 %)
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

Tecnología de reproducción asistida

En un estudio monocíclico ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, de factor de comparación activo vs. un agente comparador con hormona folículoestimulante recombinante, se aleatorizó 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* o inyección intracitoplásmica de esperma). 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 estudio de tecnologías de reproducción asistida

Clase de órgano corporal/reacciones adversas	Gonal-f® RFF N=237^a n^b (%)
Sistema digestivo	
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 aplicación	6 (2.5 %)
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 tras la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de Gonal-f® RFF. Debido a que estas reacciones corresponden a informes voluntarios de una población de tamaño incierto, no se pueden determinar de forma confiable la frecuencia ni una relación causal con Gonal-f® RFF.

Cuerpo entero - General: reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]

Sistema respiratorio: asma

Trastornos vasculares: tromboembolia [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Efectos teratogénicos

[*consulte Contraindicaciones (4)*].

Datos en estudios de animales

En estudios de desarrollo embrionofetal con hormona folículoestimulante recombinante humana 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 UI, basada en el área de superficie corporal. En estudios de desarrollo pre y posnatal con hormona folículoestimulante recombinante humana 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 UI, 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 UI, basada en el área de superficie corporal.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, y al potencial de reacciones adversas graves en el lactante a causa de Gonal-f® RFF Redi-ject®, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o suspender definitivamente el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8.4 Uso pediátrico

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

8.6 Insuficiencia renal y hepática

No se han establecido la seguridad, la eficacia ni la farmacocinética de Gonal-f® RFF Redi-ject® en mujeres con insuficiencia renal o hepática.

10 SOBREDOSIS

Aparte de la posibilidad del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*] y de múltiples gestaciones [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*], no existe información adicional sobre las consecuencias de la sobredosificación aguda de Gonal-f® RFF Redi-ject®.

11 DESCRIPCIÓN

Gonal-f® RFF Redi-ject® contiene hormona folículoestimulante humana (hFSH), una hormona de glicoproteína fabricada con tecnología de ADN recombinante. La sustancia farmacológica activa, folitropina alfa, tiene una estructura dimérica que consiste de dos glicoproteínas desiguales de enlace no covalente designadas como subunidades α y β . Tales subunidades tienen 92 y 111 aminoácidos, respectivamente, y sus estructuras primarias y terciarias no pueden distinguirse de las de la hormona folículoestimulante humana.

La producción de hormona folículoestimulante humana recombinante se realiza en células ováricas de hámster chino modificadas genéticamente 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 Redi-ject® no contiene actividad de hormona luteinizante. 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 Redi-ject® es un sistema de administración farmacológico desechable prellenado diseñado para inyección subcutánea de dosis múltiples y variables de una formulación líquida de folitropina alfa.

Cada autoinyector de Gonal-f® RFF Redi-ject® viene prellenado con 415 unidades internacionales (30 mcg), 568 unidades internacionales (41 mcg) o 1026 unidades internacionales (75 mcg) de folitropina alfa para la administración de un mínimo de 300 unidades internacionales (22 mcg) en 0.5 mL, 450 unidades internacionales (33 mcg) en 0.75 mL o 900 unidades internacionales (66 mcg) en 1.5 mL, respectivamente. Cada inyector de Redi-ject® contiene también 60 mg/mL de sacarosa, 3.0 mg/mL de m-cresol, 1.1 mg/mL de fosfato disódico hidrogenado dihidratado, 0.45 mg/mL de fosfato sódico dihidrogenado monohidratado, 0.1 mg/mL de metionina y

0.1 mg/mL de Poloxamer 188. Para ajustar el pH, es posible que se usen ácido O-fosfórico o hidróxido sódico.

En las condiciones actuales de almacenamiento, Gonal-f® RFF Redi-ject® puede contener hasta un 10 % de folitropina alfa oxidada.

Clase terapéutica: infertilidad

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La hormona folículoestimulante, el componente activo de Gonal-f® RFF Redi-ject®, es necesaria para el crecimiento folicular normal, la maduración folicular y la producción de esteroides gonadales. El nivel de la hormona folículoestimulante es de importancia crítica para el inicio y la duración del desarrollo folicular, y en consecuencia para la programación y la cantidad de folículos que alcanzan la maduración y el momento en el que lo hacen.

Gonal-f® RFF Redi-ject® 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, reanudación de la meiosis y ruptura del folículo cuando no hay picos de hormona luteínica endogénica, la gonadotropina coriónica humana (hCG) se debe administrar después del tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject® si el seguimiento de la mujer indica que se han alcanzado los parámetros de desarrollo folicular adecuados. Existe variabilidad entre mujeres con respecto a la respuesta a la administración de la hormona folículoestimulante.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de dosis única de la folitropina alfa se determinó después de la administración subcutánea de 300 unidades internacionales de Gonal-f® RFF Redi-ject® a 21 mujeres voluntarias premenopáusicas sanas que recibieron regulación por disminución de la función hipofisaria con un agonista de la GnRH.

Los datos estadísticos descriptivos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de la hormona folículoestimulante tras la administración de Gonal-f® RFF Redi-ject® (300 unidades internacionales inyectadas subcutáneamente en una sola dosis)

Parámetro	Voluntarias sanas (N=21)	
	Media	% CV
ABC _{última} (UI h/L)	884	20 %
C _{máx.} (UI/mL)	9.83	23 %
t _{máx.} (h)	15.5	43 %
t _{1/2} (h)	53	52 %

Las abreviaturas son: C_{máx.}: concentración pico (por encima de la línea base)
t_{máx.}: tiempo de C_{máx.}
t_{1/2}: semivida de eliminación

Absorción

La tasa de absorción de Gonal-f® RFF Redi-ject® tras la administración subcutánea es más lenta que la tasa de eliminación. Por lo tanto, la farmacocinética de Gonal-f® RFF Redi-ject® está limitada por la tasa de absorción.

Distribución

No se ha determinado la distribución en tejidos u órganos humanos de la hormona folículoestimulante para Gonal-f® RFF Redi-ject®.

Metabolismo/Excreción

No se han estudiado en humanos el metabolismo ni la excreción de la hormona folículoestimulante tras la administración de Gonal-f® RFF Redi-ject®.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno de Gonal-f® RFF Redi-ject®. 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, hasta una reducción de la fecundidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron a seguridad y la eficacia de Gonal-f® RFF en dos estudios clínicos (uno de inducción ovulatoria y uno de tecnología de reproducción asistida).

14.1 Inducción ovulatoria

Se evaluó la inducción ovulatoria en mujeres infértiles oligoanovulatorias en un estudio aleatorio, ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, con control activo. Las mujeres se aleatorizaron para recibir Gonal-f® RFF (n=83), administrado subcutáneamente o un agente comparador de hormona folículoestimulante recombinante humana. Se permitió el uso de agentes sensibilizadores de insulina durante el estudio. El estudio 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 4. 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 4: Tasas acumuladas de ovulación y de embarazos clínicos en la inducción ovulatoria

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

^a Las tasas acumuladas se determinaron para cada mujer en los ciclos 1, 2 y 3.

^b No inferiores a un agente comparador de hormona folículoestimulante recombinante humana, basándose en un análisis de intención de tratamiento de intervalo bilateral de confianza del 95 %.

^c Resultados de eficacia secundaria. El estudio no estaba estructurado para demostrar las 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 en el día 34-36 tras la administración de hCG.

14.2 Tecnología de reproducción asistida (TRA)

Se evaluó la eficacia de Gonal-f® RFF en un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, controlado activamente, 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 (fertilización *in vitro* o inyección intracitoplásmica de esperma). Las mujeres se aleatorizaron para recibir Gonal-f® RFF (n=237), administrado subcutáneamente o un agente comparador de hormona folículoestimulante recombinante humana. La aleatorización se estratificó con técnica de inseminación (fertilización *in vitro* vs. inyección intracitoplásmica de esperma). Todas las mujeres recibieron regulación por disminución de la función hipofisaria con un agonista de GnRH antes de la estimulación con hormona folículoestimulante recombinante. Para evaluar la eficacia se usó la cifra media de oocitos fertilizados el día posterior a la inseminación. Las dosis iniciales de Gonal-f® RFF fueron de 150 unidades internacionales por día para las mujeres menores de 35 años y de 225 unidades internacionales para las mujeres de 35 años y mayores. La dosis máxima administrada para ambos grupos de edades fue de 450 unidades internacionales por día. Los resultados del tratamiento para Gonal-f® RFF se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados del tratamiento en el grupo con tecnología de reproducción asistida

Resultados del estudio	valor (n)
Cantidad media de oocitos 2PN por mujer	6.3 (237) ^a
Cantidad media de oocitos 2PN por paciente que recibió fertilización <i>in vitro</i>	6.1 (88) ^b
Cantidad media de oocitos 2PN por paciente que recibió inyección intracitoplásmica de esperma	6.5 (132) ^b
Tasa de embarazos clínicos ^c por intento	33.5 % (218) ^d
Tasa de embarazos clínicos ^c por transferencia de embriones	35.8 % (204) ^d
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	9.7 [3-21] (230) ^d

^a No inferiores a un agente comparador de hormona folículoestimulante recombinante humana, basándose en un análisis de intención de tratamiento de intervalo bilateral de confianza del 95 %.

^b Análisis de subgrupos. El estudio no estaba estructurado para demostrar las diferencias en los 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 en el día 35-42 tras la administración de hCG.

^d Resultados de eficacia secundaria. El estudio no estaba estructurado para demostrar las diferencias en estos resultados.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

Gonal-f® RFF Redi-ject® es un sistema de administración desechable de dosis múltiples prellenado con una formulación estéril líquida de folitropina alfa, lista para el uso. Cada inyector Redi-ject® se suministra en una caja que contiene agujas desechables 29G x ½ pulgada para administrar el medicamento.

Se ofrece en las siguientes presentaciones:

NDC 44087-1115-1: un autoinyector de Gonal-f® RFF Redi-ject® con 415 unidades internacionales de folitropina alfa para administrar 300 unidades internacionales por 0.5 mL y 5 agujas desechables 29G x ½” para un solo uso.

NDC 44087-1116-1: un autoinyector de Gonal-f® RFF Redi-ject® con 568 unidades internacionales de folitropina alfa para administrar 450 unidades internacionales por 0.75 mL y 7 agujas desechables 29G x ½” para un solo uso.

NDC 44087-1117-1: un autoinyector de Gonal-f® RFF Redi-ject® con 1026 unidades internacionales de folitropina alfa para administrar 900 unidades internacionales por 1.5 mL y 14 agujas desechables 29G x ½” para un solo uso.

16.2 Almacenamiento y manejo

Gonal-f® RFF Redi-ject® se almacena refrigerado a entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) hasta el momento de dispensarlo. Después de dispensarlo, Redi-ject® se almacena refrigerado a entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta la fecha de vencimiento, o a temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F) por un máximo de tres meses o hasta la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero. Después de la primera inyección, almacene refrigerado a entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) o a temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F) por un máximo de 28 días. Protéjalo de la luz. No lo congele. Deseche el material que no haya usado pasados 28 días.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Ver el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Información para pacientes e Instrucciones de uso)

17.1 Dosificación y uso de Gonal-f® RFF Redi-ject®

Instruya a las mujeres sobre el uso y la dosificación correctos de Gonal-f® RFF Redi-ject® [*consulte Dosificación y administración (2.2, 2.3)*]. Pídales que observen el dosificador con buena luz y ajusten la posición del autoinyector Gonal-f® RFF Redi-ject® para minimizar el resplandor de la ventanilla. Advértales que no cambien la dosis ni la hora de administración, a menos que lo indique el proveedor de atención médica. Indíqueles a las mujeres que saquen el autoinyector Gonal-f® RFF Redi-ject® del refrigerador como mínimo 30 minutos antes de usarlo, para permitir que Gonal-f® RFF Redi-ject® alcance la temperatura ambiente y evitar así la molestia de una inyección fría.

17.2 Duración del tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject® y seguimiento necesario en mujeres sometidas a este tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con Gonal-f® RFF Redi-ject®, informe a las mujeres sobre el compromiso en cuanto al tiempo y los procedimientos de seguimiento necesarios para el tratamiento [*consulte Dosificación y administración (2.2, 2.3)*] y *Advertencias y precauciones (5.11)*].

17.3 Instrucciones para dosis omitidas

Informe a la mujer que, si omite u olvida administrarse una dosis de Gonal-f® RFF Redi-ject®, la siguiente dosis no debe duplicarse. Además, deberá llamar a su proveedor de atención médica para obtener más instrucciones sobre la dosificación.

17.4 Síndrome de hiperestimulación ovárica

Informe a las mujeres de los riesgos de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*] y síntomas relacionados con dicho síndrome, entre ellos, problemas pulmonares y vasculares [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*] y torsión ovárica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*] con el uso de Gonal-f® RFF Redi-ject®.

17.5 Gestación y parto multifetales

Informe a las mujeres sobre el riesgo de gestación y parto multifetales con el uso de Gonal-f® RFF Redi-ject® (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)

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