

## **GONAL-f®** **(folitropina alfa para inyección)**

### **Para inyección subcutánea**

#### **DESCRIPCIÓN**

Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) es una preparación de hormona folículoestimulante humana (FSH), producida a partir de ADN recombinante, que consiste en dos glucoproteínas desiguales de enlace no covalente designadas como subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . Tales subunidades  $\alpha$ - y  $\beta$  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 recombinante se realiza en células ováricas de hámster chino genéticamente modificadas cultivadas en biorreactores. La purificación mediante inmunocromatografía, usando un anticuerpo que se enlaza específicamente con la hormona folículoestimulante, produce una preparación de alta pureza con un perfil coherente isoforme de dicha hormona, y una actividad específica alta. La actividad biológica de la folitropina alfa se determina al medir el aumento del peso ovárico en hembras de rata. La actividad biológica *in vivo* de la folitropina alfa se ha calibrado en función de la primera norma internacional para hormona folículoestimulante recombinante humana, establecida en 1995 por el Comité de Expertos en Normas Biológicas de la Organización Mundial de la Salud. Gonal-f® no contiene actividad de hormona luteinizante (LH). De acuerdo con los datos disponibles, obtenidos a partir de pruebas fisicoquímicas y bioensayos, la folitropina alfa y la folitropina beta, otro producto de hormona folículoestimulante recombinante, no se distinguen entre sí.

Gonal-f® es un polvo liofilizado estéril para inyectar en forma subcutánea después de su reconstitución.

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

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

Clase terapéutica: Infertilidad

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) estimula el crecimiento folicular ovárico en las mujeres que no tienen insuficiencia ovárica primaria. La hormona folículoestimulante, el principio activo de Gonal-f®, es la principal hormona responsable de la selección y el desarrollo foliculares. Para llevar a cabo la fase final de la maduración folicular y la ovulación cuando no hay picos de hormona luteinizante endógena, la gonadotropina coriónica humana (hCG) se debe administrar después del tratamiento con Gonal-f® si los controles realizados a la paciente indican que se han alcanzado los parámetros de desarrollo folicular suficientes. Existe variabilidad entre mujeres con respecto a la respuesta a la administración de la hormona folículoestimulante. Las actividades fisicoquímica, inmunológica y biológica de la FSH recombinante (r-hFSH) son similares a las de la FSH hipofisaria y a la de la FSH humana derivada de la orina en mujeres menopáusicas. Administrada en combinación con la hCG, Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) estimula la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico. La FSH, el principio activo de Gonal-f®, es la principal hormona responsable de la espermatogénesis.

### Farmacocinética

La farmacocinética de dosis única de la folitropina alfa se determinó después de la administración intravenosa, subcutánea e intramuscular de 150 UI de Gonal-f® en 12 voluntarias sanas con regulación por disminución. También se determinó la farmacocinética en estado de equilibrio en 12 voluntarias sanas con regulación por disminución que recibieron una dosis diaria única de 150 UI durante siete días. Esta farmacocinética se confirmó en mujeres con regulación por disminución de la función hipofisaria sometidas a fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria (FIV/TE) tratadas con dosis de FSH de hasta 450 UI por día. Asimismo, la farmacocinética de dosis única de la folitropina alfa se determinó después de la administración subcutánea de 225 UI de Gonal-f® en 12 voluntarios adultos sanos en un diseño cruzado. También se determinó la farmacocinética en estado de equilibrio en 6 voluntarios adultos sanos que recibieron una dosis diaria única de 225 UI de Gonal-f® durante 7 días. No se espera ninguna diferencia significativa en la farmacocinética de hombres y de mujeres que reciben Gonal-f® por vía subcutánea. Los parámetros farmacocinéticos de estos estudios se incluyen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos (media ± SD) de la FSH tras la administración de Gonal-f®**

Población Dosis (UI)	Mujer			Pacientes de	Hombre	
	Voluntarias sanas			FIV/TE	Voluntarios sanos	
	Dosis única IM (150 UI)	Dosis única SC (150 UI)	Dosis múltiple SC (7 x 150 UI)	Dosis múltiple SC (5 x 225 UI)*	Dosis única SC (225 UI)	Dosis múltiple SC (7 x 225 UI)
ABC (UI-h/L)	206 ± 66	176 ± 87	187 ± 61#	—	220 ± 109	186 ± 23#
C <sub>máx.</sub> (UI/L)	3 ± 1	3 ± 1	9 ± 3	---	2.5 ± 0.8	8.3 ± 0.9
t <sub>máx.</sub> (h)	25 ± 10	16 ± 10	8 ± 6	---	20 ± 14	10.7 ± 6.7
t <sub>1/2</sub> terminal (h)	50 ± 27	24 ± 11	24 ± 8	22**	41 ± 14	32 ± 4
Dep./F (L/h)	---	---	---	0.7 ± 0.2	0.86 ± 0.48	0.90 ± 0.12
V/F (L)	---	---	---	10 ± 3	---	---
F (%)	76 ± 30	66 ± 39	---	---	---	---

Las abreviaturas son las siguientes: FIV/TE: fertilización *in vitro*/transferencia embrionaria;

C<sub>máx.</sub>: concentración pico (por encima de la línea base);

t<sub>máx.</sub>: tiempo requerido para alcanzar la C<sub>máx.</sub>;

Dep./F: depuración aparente;

V/F: volumen de distribución aparente, calculado mediante un modelounicompartimental;

t<sub>1/2</sub>: semivida de absorción;

F: biodisponibilidad frente a i.v.

# ABC en estado de equilibrio <sup>144-168</sup> después de la séptima dosis SC diaria)

\* Primeros cinco días del régimen fijo, seguidos por un ajuste de la dosis en función de la respuesta

\*\* aumenta con el índice de masa corporal

### Absorción

Se detectó que la tasa de absorción de Gonal-f® tras la administración subcutánea o intramuscular es más lenta que la tasa de eliminación. Por lo tanto, la farmacocinética de Gonal-f® está limitada por la tasa de absorción.

### Distribución

No se ha determinado la distribución en tejidos u órganos humanos de la hormona folículoestimulante (FSH) para Gonal-f®.

Tras la administración intravenosa en voluntarias sanas con regulación por disminución de la función hipofisaria, el perfil sérico de la FSH parece describirse mediante un modelo abierto bicompartimental, con una semivida de distribución de aproximadamente 2 a 2.5 horas.

La concentración sérica en estado de equilibrio se alcanzó después de 4 a 5 días de administración diaria.

## Metabolismo/Excreción

No se ha estudiado en humanos el metabolismo de la FSH tras la administración de Gonal-f®. La depuración total después de la administración i.v. en mujeres sanas fue de 0.6 l/h. El tiempo medio de permanencia fue de 17-20 horas. La depuración renal de la FSH fue de 0.07 l/h después de la administración intravenosa, lo cual representa aproximadamente 1/8 de la depuración total.

## Farmacodinámica

Después de la administración subcutánea diaria de 150 UI de Gonal-f® durante 7 días en voluntarias sanas, la inhibina y el estradiol séricos, y el volumen folicular total respondieron como una función del tiempo, con una marcada variabilidad interindividual. El efecto farmacodinámico quedó rezagado a la concentración sérica de FSH. De los tres parámetros farmacodinámicos, los niveles de inhibina sérica respondieron con la menor demora y disminuyeron rápidamente después de suspender la administración de Gonal-f®. El crecimiento folicular fue el más retardado y continuó incluso después de suspender la administración de Gonal-f®, y una vez disminuida la concentración sérica de FSH. El volumen folicular máximo tuvo una mejor correlación con las concentraciones máximas de inhibina o estradiol que con la concentración de FSH. El aumento en la inhibina fue un signo precoz de desarrollo folicular. En voluntarios sanos, a pesar de una elevada variación interindividual y de la ausencia de regulación por disminución, se demostró que la administración diaria de 225 UI de Gonal-f® aumenta los niveles de inhibina para llegar a una meseta durante todo el período de administración y, luego, volver al valor inicial.

## Farmacocinética y farmacodinámica de la población

Para determinar la farmacocinética y la farmacodinámica de la FSH en una población objetivo, se utilizaron las mediciones realizadas durante un estudio clínico con fertilización *in vitro* transferencia embrionaria, en conjunto con los datos farmacocinéticos de estudios realizados en voluntarias sanas. La depuración aparente fue similar a la de las voluntarias sanas. Se detectó que la tasa de absorción estaba influenciada por el índice de masa corporal (IMC), lo cual sugiere que, cuanto mayor es el IMC, menor es la tasa de absorción. Sin embargo, las concentraciones séricas de FSH tras la administración de dosis fijas (durante los primeros cinco días) y luego de dosis ajustadas de Gonal-f® no predijeron correctamente la tasa de crecimiento folicular. Las elevadas concentraciones séricas de FSH antes del tratamiento pueden predecir menores tasas de crecimiento folicular.

**Poblaciones especiales:** No se han establecido la seguridad, la eficacia ni la farmacocinética de Gonal-f® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Interacciones farmacológicas:** No se han realizado estudios sobre interacciones farmacológicas (consulte el apartado PRECAUCIONES).

## Estudios clínicos:

### Mujeres:

Se estudió la seguridad y la eficacia de Gonal-f® en cuatro estudios clínicos. Dos de ellos fueron sobre la inducción ovulatoria y los otros dos sobre las tecnologías de reproducción asistida (TRA). En estos estudios comparativos, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos en tratamiento en cuanto a los resultados del estudio.

#### 1. Inducción ovulatoria:

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Gonal-f® administrado por vía subcutánea frente a la urofolitropina administrada por vía intramuscular en un estudio en fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado, comparativo, multinacional y multicéntrico en mujeres infértiles oligoanovulatorias que no lograron ovular ni concebir tras un tratamiento adecuado con citrato de clomifeno (estudio 5642).

El parámetro principal de la eficacia fue la tasa de ovulación. De las doscientas veintidós pacientes que ingresaron en el primer ciclo de tratamiento, 110 recibieron Gonal-f® y 112 recibieron urofolitropina. Las tasas de ovulación fueron similares entre los grupos de tratamiento con Gonal-f® y con urofolitropina. En la Tabla 2 se resumen los resultados del estudio para las 222 pacientes que recibieron tratamiento en al menos un ciclo.

**Tabla 2: Tasas acumuladas de ovulación y embarazo clínico de pacientes por grupo de tratamiento en inducción ovulatoria**

Estudio 5642	Gonal-f® (n=110)	Urofolitropina (n=112)
Tasa acumulada de ovulación		
Ciclo 1	64 %	59 %
Ciclo 2	78 %	82 %
Ciclo 3	84 %	91 %
Tasa acumulada de embarazos clínico*		
Ciclo 1	21 %	21 %
Ciclo 2	28 %	38 %
Ciclo 3	35 %	46 %

\* 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 34-36 tras la administración de hCG.

Para las 90 pacientes que lograron un embarazo clínico (39 del grupo Gonal-f®; 51 del grupo de urofolitropina), el desenlace del embarazo fue el siguiente:

**Tabla 3: Desenlace de los embarazos por grupo de tratamiento en estudios de inducción ovulatoria**

Estudio 5642	Gonal-f® (n=39)	Urofolitropina (n=51)
Embarazos que no llegaron a término	20.5 %	13.7 %
Partos únicos	74.4 %	74.5 %
Partos múltiples	5.1 %	11.8 %

Se realizó un segundo estudio aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento y multicéntrico en 23 centros de EE. UU. (estudio 5727). El parámetro principal de la eficacia fue la tasa de ovulación. Las tasas de ovulación fueron similares entre los grupos de tratamiento con Gonal-f® y con urofolitropina. Doscientas treinta y dos pacientes con infertilidad oligoanovulatoria recibieron tratamiento con hasta tres ciclos de Gonal-f® administrado por vía subcutánea (118 pacientes) o urofolitropina administrada por vía intramuscular (114 pacientes).

Se presenta la tasa acumulada de ovulación de las pacientes y las tasas de embarazos clínicos por ciclo para las 232 pacientes que recibieron tratamiento en al menos un ciclo.

**Tabla 4: Tasas acumuladas de ovulación y embarazo clínico de pacientes por grupo de tratamiento en inducción ovulatoria**

Estudio 5727	Gonal-f® (n=118)	Urofolitropina (n=114)
Tasa acumulada de ovulación		
Ciclo 1	58 %	68 %
Ciclo 2	72 %	86 %
Ciclo 3	81 %	93 %
Tasa acumulada de embarazos clínico*		
Ciclo 1	13 %	14 %
Ciclo 2	25 %	25 %
Ciclo 3	37 %	36 %

\* 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 34-36 tras la administración de hCG.

En la Tabla 5 se muestra el desenlace del embarazo para las 85 pacientes que lograron un embarazo clínico (44 del grupo Gonal-f®, 41 del grupo de urofolitropina).

**Tabla 5: Desenlace de los embarazos por grupo de tratamiento en estudios de inducción ovulatoria**

Estudio 5727	Gonal-f® (n=44)	Urofolitropina (n=41)
Embarazos que no llegaron a término	22.7 %	22.0 %
Partos únicos	63.6 %	65.9 %
Partos múltiples	13.7 %	12.2 %

**2. Tecnologías de reproducción asistida (TRA):**

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Gonal-f® administrado por vía subcutánea frente a urofolitropina administrada por vía intramuscular en un estudio en fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado, comparativo, multinacional y multicéntrico en mujeres infértiles ovulatorias sometidas a estimulación multifolicular para la realización de fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria (FIV/TE) después de una regulación por disminución de la función hipofisaria con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (estudio 5503). El objetivo del estudio era demostrar que Gonal-f®, administrado por vía subcutánea, no presentaba diferencias clínicas en términos de seguridad y eficacia con respecto a la urofolitropina administrada por vía intramuscular. Las dosis iniciales y máximas de Gonal-f® fueron de 225 UI y 450 UI, respectivamente. El parámetro principal de la eficacia fue la cantidad de folículos preovulatorios maduros presentes el día de la administración de la hCG. Se asignó aleatoriamente a ciento veintitrés pacientes para que recibieran Gonal-f® (60 pacientes) o urofolitropina (63 pacientes).

Los resultados que se resumen en la Tabla 6 son la media de los datos de Gonal-f® y de urofolitropina administrados a mujeres infértiles ovulatorias sometidas a desarrollo multifolicular para la realización de FIV/TE.

**Tabla 6: Resultados terapéuticos por grupo de tratamiento en TRA**

Estudio 5503	Gonal-f® (n=60)	Urofolitropina (n=63)
Cantidad media de folículos >14 mm de diámetro el día de la administración de la hCG	7.8	9.2
Cantidad media de ovocitos recuperados por paciente	9.3	10.7
Concentración sérica media de E2 (pg/mL) el día de la administración de la hCG	1576	2193
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	9.9 (5-20)	9.4 (5-14)
Tasa de embarazos clínicos* por intento	20 %	16 %
Tasa de embarazos clínicos* por transferencia de embriones	24 %	19 %

\* 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 34-36 tras la administración de hCG.

En la Tabla 7 se muestra el desenlace del embarazo para las 22 pacientes que lograron un embarazo clínico (12 del grupo Gonal-f®; 10 del grupo de urofolitropina).

**Tabla 7: Desenlace de los embarazos por grupo de tratamiento en TRA**

Estudio 5503	Gonal-f® (n=12)	Urofolitropina (n=10)
Embarazos que no llegaron a término	25.0 %	20.0 %
Partos únicos	41.7 %	50.0 %
Partos múltiples	33.3 %	30.0 %

Se realizó un segundo estudio aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento y multicéntrico en 7 centros de EE. UU. (estudio 5533). Se asignó aleatoriamente a ciento catorce pacientes con infertilidad ovulatoria sometidas a FIV/TE para que recibieran Gonal-f® por vía subcutánea (56 pacientes) o urofolitropina por vía intramuscular (58 pacientes) tras una regulación por disminución de la función hipofisaria con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El parámetro principal de la eficacia fue la cantidad de folículos pre-ovulatorios maduros presentes el día de la administración de la hCG. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8: Resultados terapéuticos por grupo de tratamiento en TRA**

Estudio 5533	Gonal-f® (n=56)	urofolitropina (n=58)
Cantidad media de folículos >14 mm de diámetro el día de la administración de la hCG	7.2	8.3
Cantidad media de ovocitos recuperados por paciente	9.3	12.3
Concentración sérica media de E2 (pg/mL) el día de la administración de la hCG	1236	1513
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	10.1 (5-15)	9.0 (5-12)
Tasa de embarazos clínicos* por intento	21 %	22 %
Tasa de embarazos clínicos* por transferencia de embriones	26 %	25 %

\* 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 34-36 tras la administración de hCG.

En la Tabla 9 se muestra el desenlace del embarazo para las 25 pacientes que lograron un embarazo clínico (12 del grupo Gonalf®; 13 del grupo de urofolitropina).

**Tabla 9: Desenlace de los embarazos por grupo de tratamiento en TRA**

Estudio 5533	Gonalf® (n=12)	Urofolitropina (n=13)
Embarazos que no llegaron a término	33.3 %	30.8 %
Partos únicos	41.7 %	38.5 %
Partos múltiples	25.0 %	30.8 %

*Hombres:*

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Gonalf® administrado concomitantemente con hCG en tres estudios clínicos sin enmascaramiento para inducir la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo ipogonadotrópico primario y secundario.

En los tres estudios multicéntricos se realizaron entre tres y seis meses de tratamiento previo con gonadotropina coriónica para inyección, a fin de normalizar las concentraciones séricas de testosterona, seguidos de 18 meses de tratamiento con Gonalf® y hCG. El objetivo de cada estudio era inducir la espermatogénesis (una densidad espermática de  $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ ).

En el estudio 5844 participaron 32 pacientes en seis centros del Reino Unido, Francia y Alemania. El segundo estudio, el 6410, se realizó en Australia y participaron 10 pacientes en dos centros. En el Estudio 6793, llevado a cabo en 7 centros de los Estados Unidos, se proponía incluir a 32 pacientes. Los datos provisionales del estudio en EE. UU. incluyen a 30 de los 32 pacientes previstos. En los 3 estudios se inscribió a un total de 72 pacientes que recibieron hCG y 56 de ellos ingresaron a la fase de tratamiento con Gonalf® de los estudios.

Las poblaciones que participaron en los tres estudios fueron similares: en el Estudio 5844 se evaluó a una población sin tratamiento previo con gonadotropinas; la media de edad fue de 25.9 (intervalo de 16 a 48) años; el volumen testicular medio ( $\pm$  SD) fue de  $2.0 \pm 1.2$  mL; y 12 de los 32 pacientes (37.5 %) eran anósmicos. Treinta y un pacientes eran caucásicos y uno era asiático. En el Estudio 6410, la media de edad fue de 36 (intervalo de 26 a 48) años; 6 y 1 de los 10 pacientes habían sido previamente tratados con gonadotropinas y GnRH, respectivamente; el volumen testicular medio fue de  $4.5 \pm 2.9$  mL; y 2 de los 10 pacientes (20 %) eran anósmicos. Siete pacientes eran caucásicos y tres eran asiáticos. En los

30 pacientes informados en el análisis provisional del estudio 6793, la media de edad fue de 30.1 (intervalo de 22 a 44) años; 4 y 3 de los 30 pacientes habían sido tratados con gonadotropinas y GnRH, respectivamente, anteriormente; el volumen testicular medio fue de  $4.4 \pm 1.3$  mL; y 10 de los 30 pacientes (33.3 %) eran anósmicos. Veinticinco de los pacientes eran caucásicos, tres eran asiáticos, uno de ascendencia marroquí y uno de ascendencia india.

El criterio de valoración principal de la eficacia de los tres estudios era el logro de una densidad espermática  $\geq 1.5 \times 10^6$ /mL. En la Tabla 10 se resumen los resultados del estudio para los pacientes tratados con Gonal-f® y hCG.

**Tabla 10: Cantidad de hombres que recibieron Gonal-f® que lograron una densidad espermática  $\geq 1.5 \times 10^6$ /mL**

	<b>Estudio 5844 (n=26)</b>	<b>Estudio 6410 (n=8)</b>	<b>Estudio 6793 (n=22)*</b>
Concentración espermática $\geq 1.5 \times 10^6$ /mL			
Sí	12 (46.2 %)	5 (62.5 %)	14 (63.6 %)
No	14 (53.8 %)	3 (37.5 %)	8 (36.4 %)
Intervalo de confianza de 95 %	(26.6 % - 66.6 %)	(24.5 % - 91.5 %)	(40.7 % - 82.8 %)

\* Datos provisionales

En la Tabla 11 se resume el tiempo transcurrido hasta alcanzar el criterio de valoración principal de la eficacia.

**Tabla 11: Tiempo transcurrido hasta alcanzar la densidad espermática  $\geq 1.5 \times 10^6$ / mL en hombres que recibieron Gonal-f<sup>®</sup>**

	<b>Estudio 5844 (n=26)</b>	<b>Estudio 6410 (n=8)</b>	<b>Estudio 6793 (n=22)*</b>
Cantidad de hombres que lograron la concentración de espermatozoides n	12	5	14
Tiempo (meses) transcurrido hasta lograr la concentración espermática $\geq 1.5 \times 10^6$ /mL Mediana	12.4	9.1	6.8
Intervalo	(2.7 - 18.1)	(8.8 - 11.7)	(2.8 - 15.7)

\* Datos provisionales

**Tabla 12: Desenlace de los embarazos en las parejas de hombres que deseaban alcanzar la fertilidad**

	<b>Estudio 5844 (n=7)</b>	<b>Estudio 6410 (n=10)</b>	<b>Estudio 6793 (n=20)*</b>
Embarazo	6 (86 %)	3 (30 %)	3 (15 %)
Embarazo que no llegó a término	1 (14 %)	1 (10 %)	2 (10 %)
Partos únicos	5 (71 %)	2 (20 %)	1 (5 %)

\* Datos provisionales

De los 56 pacientes que recibieron Gonal-f<sup>®</sup> en los estudios 5844, 6410 y 6793, se lograron 12 embarazos en 10 de las parejas de los 37 pacientes que buscaban fecundar y que estaban en pareja durante los estudios. Por lo tanto, se registró que se logró un embarazo (clínico y químico) en el 27 % de las parejas de los pacientes que buscaban fecundar durante el período de exposición a Gonal-f<sup>®</sup> en los 3 estudios. Ocho embarazos llegaron a término, y nacieron 8 bebés sanos de 7 parejas como resultado de esos estudios.

## INDICACIONES Y USO

*Mujeres:* Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) está indicado para la inducción de la ovulación y el embarazo en pacientes infértiles anovulatorias en las cuales la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria. Gonal-f® también está indicado para el desarrollo multifolicular en pacientes ovulatorias que participen en un programa de tecnologías de reproducción asistida (TRA).

### **Selección de pacientes:**

1. Antes de iniciar un tratamiento con Gonal-f®, debe realizarse un examen ginecológico y endocrino integral. Este examen debe incluir una evaluación de la anatomía pélvica. Las pacientes con obstrucción tubárica deben recibir Gonal-f® solo si participan en un programa de fertilización *in vitro*,
2. Debe descartarse la insuficiencia ovárica primaria mediante la determinación de la concentración de gonadotropina.
3. También debe realizarse una evaluación adecuada para descartar el embarazo.
4. Las pacientes en etapas reproductivas más avanzadas de su vida tienen una mayor predisposición a padecer carcinoma endometrial, además de una mayor incidencia de trastornos anovulatorios. En todos los casos debe realizarse una evaluación diagnóstica integral de las pacientes que presenten hemorragias uterinas anormales u otros signos de anomalías en el endometrio antes de comenzar el tratamiento con Gonal-f®.
5. En la evaluación inicial, debe incluirse una evaluación del potencial de fertilidad del compañero.

### *Hombres:*

Gonal-f® ((folitropina alfa para inyección) está indicado para la inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario en los cuales la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria.

### **Selección de pacientes:**

1. Antes de iniciar el tratamiento con Gonal-f® contra la azoospermia, debe realizarse un examen médico y endocrino integral.
2. Debe confirmarse el hipogonadismo hipogonadotrópico y descartarse la insuficiencia testicular primaria mediante la determinación de la concentración de gonadotropina.
3. Antes de realizar el tratamiento con Gonal-f® contra la azoospermia en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, deben normalizarse las concentraciones séricas de testosterona.

## CONTRAINDICACIONES

Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) está contraindicado en mujeres y hombres que presenten lo siguiente:

1. antecedentes de hipersensibilidad a preparaciones de hormona folículoestimulante recombinante o a uno de sus excipientes;
2. concentraciones elevadas de hormona folículoestimulante, lo que indica insuficiencia gonadal primaria;
3. disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada;
4. tumores dependientes de hormonas sexuales en el tracto reproductivo y órganos accesorios;
5. una lesión intracraneal orgánica, tal como un tumor hipofisario, Y en las mujeres que presenten lo siguiente:
6. hemorragia uterina anormal de origen desconocido (consulte el apartado “Selección de pacientes”);
7. quiste ovárico o agrandamiento de origen desconocido (consulte el apartado “Selección de pacientes”);
8. embarazo.

## ADVERTENCIAS

Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) debe ser utilizado únicamente por médicos que estén bien familiarizados con problemas de infertilidad y su tratamiento.

Gonal-f® es una potente sustancia gonadotrópica capaz de provocar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres con complicaciones pulmonares o vasculares o sin ellas. El tratamiento con gonadotropinas exige un determinado compromiso de tiempo por parte de los médicos y de los profesionales sanitarios auxiliares; además, requiere la disponibilidad de centros de control adecuados (consulte el apartado “Precauciones/Análisis de laboratorio”). Para que el uso de Gonal-f® en mujeres sea seguro y eficaz, es necesario controlar la respuesta ovárica midiendo la concentración sérica de estradiol y realizando ecografías intravaginales en forma periódica. Debe usarse la dosis mínima eficaz.

### **Hiperestimulación ovárica durante el tratamiento con FSH:**

Agrandamiento ovárico: Se produce agrandamiento ovárico leve a moderado, sin complicaciones y posiblemente acompañado de distensión o dolor abdominales, en alrededor del 20 % de las pacientes tratadas con urofolitropina y hCG. Por lo general, este agrandamiento disminuye sin

tratamiento al cabo de dos o tres semanas. El control prudente de la respuesta ovárica puede minimizar aun más el riesgo de hiperestimulación.

Si los ovarios presentan un agrandamiento anormal el último día del tratamiento con Gonal-f<sup>®</sup>, no debe administrarse hCG en este curso del tratamiento. De esa manera, se reducirán las probabilidades de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): El SHO es un evento médico distinto del agrandamiento de los ovarios sin complicaciones. El SHO grave puede empeorar rápidamente (dentro de las 24 horas o de varios días) y convertirse en un evento médico grave. Se caracteriza por un aumento drástico y evidente en la permeabilidad vascular, que puede provocar 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. En casos de SHO se ha informado la siguiente sintomatología: dolor y distensión abdominales; síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea; agrandamiento significativo de los ovarios; aumento de peso; disnea y oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, insuficiencia pulmonar aguda y eventos tromboembólicos (consulte el apartado “Complicaciones pulmonares y vasculares”). En relación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), se han informado anomalías transitorias en las pruebas de la función hepática que sugieren insuficiencia hepática, las cuales pueden estar acompañadas de cambios morfológicos observados en la biopsia hepática. El SHO se produjo en 9 de 228 mujeres (3,9 %) tratadas con Gonal-f<sup>®</sup> durante los estudios clínicos de inducción ovulatoria y, de este número, 1 de los 228 casos (0.4 %) se clasificó como grave. En los estudios clínicos con TRA, el SHO se produjo en 0 de 116 mujeres (0.0 %) tratadas con Gonal-f<sup>®</sup>. El SHO puede ser más grave y prolongado si ocurre un embarazo. El SHO se desarrolla rápidamente. Por lo tanto, las pacientes deben recibir seguimiento durante dos semanas, como mínimo, después de la administración de hCG. En la mayoría de los casos, el SHO ocurre después de que el tratamiento se ha suspendido y alcanza su punto máximo aproximadamente siete a diez días después del tratamiento. Generalmente, el SHO se resuelve espontáneamente cuando empieza la menstruación. Si hay indicios de un posible desarrollo de SHO antes de la administración de hCG (consulte el apartado “Precauciones/Análisis de laboratorio”), se debe suspender la hCG.

Si se produce un SHO grave, se debe suspender el tratamiento y hospitalizar a la paciente.

Se debe consultar a un médico que tenga experiencia en el tratamiento de este síndrome o de desequilibrios de líquidos y electrolitos.

## **Complicaciones pulmonares y vasculares:**

Se han informado afecciones pulmonares graves (p. ej., atelectasia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y exacerbación del asma). Además, se han informado eventos tromboembólicos tanto asociados como no asociados con el síndrome de hiperestimulación ovárica congénita, incluido Gonal-f®. La trombosis intravascular y la embolia pueden hacer que se reduzca el flujo sanguíneo hacia órganos esenciales o las extremidades. Las secuelas de dichos eventos han incluido tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión vascular cerebral (accidente cerebrovascular) y oclusión arterial, que produce pérdida de extremidades. En casos aislados, las complicaciones pulmonares o los eventos tromboembólicos han causado la muerte.

**Partos múltiples:** Se han informado casos de partos múltiples relacionados con el tratamiento con Gonal-f®. En los estudios clínicos de inducción ovulatoria, el 12.3 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples de madres que recibieron Gonal-f®, mientras que el 14.5 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples de madres que recibieron urofollitropina. En los estudios clínicos de FIV/TE, el 44.0 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples de madres que recibieron Gonal-f®, mientras que el 41.0 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples de madres que recibieron urofollitropina y dependió de la cantidad de embriones transferidos. Debe informarse a la paciente respecto del posible riesgo de parto múltiple antes de comenzar el tratamiento.

## **PRECAUCIONES**

**Generales:** Se debe tener precaución al realizar el diagnóstico de infertilidad en las candidatas a recibir tratamiento con Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) (consulte el apartado “Indicaciones y uso/Selección de pacientes”).

**Información para las pacientes:** Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-f®, debe informarse a las pacientes respecto de la duración del tratamiento y de la necesidad de controlar su afección. También deben informarse los riesgos de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica y de partos múltiples en las mujeres (consulte **ADVERTENCIAS**) y otras posibles reacciones adversas (consulte el apartado “**Reacciones adversas**”).

Los pacientes a los que se les receta Gonal-f® Multidosis reciben un “Folleto de información para el paciente”.

**Análisis de laboratorio:** En la mayoría de los casos, el tratamiento de mujeres con Gonal-f® produce únicamente selección y desarrollo foliculares. Cuando no hay un pico de hormona luteinizante endógena, se administra la hCG si, al controlar a la paciente, se detectan señales de un desarrollo folicular suficiente. 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 las concentraciones séricas de estradiol resulta útil para controlar el desarrollo folicular y el momento de la activación ovulatoria, y también para la detección del agrandamiento de los ovarios y la minimización del riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica y de gestación múltiple. Se recomienda confirmar la cantidad de folículos en desarrollo mediante ecografía, ya que los estrógenos plasmáticos no indican la cantidad ni el tamaño de los folículos.

Para confirmar la ovulación clínicamente, a excepción del embarazo, se evalúan los índices directos e indirectos de producción de progesterona. Los índices que se utilizan con mayor frecuencia son los siguientes:

1. aumento en la temperatura basal corporal;
2. aumento en la progesterona sérica y
3. menstruación después de un cambio en la temperatura basal corporal.

Al utilizarla en combinación con los índices de producción de progesterona, la ecografía ginecológica ayudará a determinar si se ha producido la ovulación.

Las pruebas ecográficas de la ovulación pueden incluir las siguientes:

1. líquido en el saco rectouterino;
2. estigmas ováricos;
3. folículo colapsado; y
4. endometrio secretor.

Para interpretar correctamente los índices de desarrollo y maduración foliculares, se requiere de un médico experimentado en la interpretación de este tipo de análisis.

**Interacciones farmacológicas:** No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno de Gonal-f®. Sin embargo, la folitropina alfa no demostró actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su potencial toxicidad genética, por ejemplo en pruebas de mutación de células bacterianas y de mamíferos, una prueba de aberraciones cromosómicas y una prueba de micronúcleos.

Se ha informado alteración de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/día) durante largos períodos. Esa alteración se manifestó como reducción en la fecundidad.

**Embarazo:** Consulte el apartado **CONTRAINDICACIONES**.

**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<sup>®</sup>, se debe decidir entre suspender la lactancia y suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**Uso pediátrico:** No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### ***Mujeres:***

Se evaluó la seguridad de Gonal-f<sup>®</sup> en cuatro estudios clínicos que incluyeron a 691 pacientes en dos estudios con inducción ovulatoria (454 pacientes) y dos estudios con TRA (237 pacientes).

Los eventos adversos que se presentaron en más del 10 % de las pacientes fueron dolor de cabeza, quistes ováricos, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores en el estudio de inducción ovulatoria realizado en EE. UU., y dolor de cabeza en el estudio con TRA realizado en EE. UU. En las Tablas 13 y 14 se detallan los eventos adversos (independientemente de la evaluación de la causalidad) que se produjeron en al menos el 2 % de las pacientes.

**Tabla 13: Estudio controlado de inducción ovulatoria realizado en EE. UU., estudio 5727**

<b>Término preferente del sistema orgánico</b>	<b>Pacientes tratadas con Gonal-f® (%) que presentaron eventos Ciclos de tratamiento = 288* n=118</b>	<b>Pacientes tratadas con urofolitropina (%) que presentaron eventos Ciclos de tratamiento = 277* n= 114</b>
<b>Reproductivo, femenino</b>		
Hemorragia intermenstrual	9.3 %	4.4 %
Dolor mamario (mujeres)	4.2 %	6.1 %
Hiperestimulación ovárica**	6.8 %	3.5 %
Dismenorrea	2.5 %	6.1 %
Trastorno ovárico	1.7 %	2.6 %
Lesión del cuello uterino	2.5 %	0.9 %
Trastorno menstrual	2.5 %	0.9 %
<b>Sistema digestivo</b>		
Dolor abdominal	9.3 %	12.3 %
Náuseas	13.6 %	3.5 %
Flatulencia	6.8 %	8.8 %
Diarrea	7.6 %	3.5 %
Vómitos	2.5 %	2.6 %
Dispepsia	1.7 %	3.5 %
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>		
Dolor de cabeza	22.0 %	20.2 %
Mareos	2.5 %	0.0 %
<b>Neoplasia</b>		
Quiste ovárico	15.3 %	28.9 %
<b>Cuerpo entero - General</b>		
Dolor	5.9 %	6.1 %
Dolor de espalda	5.1 %	1.8 %
Síntomas similares a los de la gripe	4.2 %	2.6 %
Fiebre	4.2 %	1.8 %

<b>Sistema respiratorio</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	11.9 %	7.9 %
Sinusitis	5.1 %	5.3 %
Faringitis	2.5 %	3.5 %
Tos	1.7 %	2.6 %
Rinitis	0.8 %	2.6 %
<b>Piel y anejos cutáneos</b>		
Acné	4.2 %	2.6 %
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Inestabilidad emocional	5.1 %	2.6 %
<b>Aparato urinario</b>		
Infección urinaria	1.7 %	4.4 %
<b>Mecanismo de resistencia</b>		
Candidiasis genital	2.5 %	0.9 %
<b>Lugar de la aplicación</b>		
Dolor en el lugar de la inyección	2.5 %	0.9 %

\* hasta 3 ciclos de tratamiento

\*\* Grave= 0.8 % de las 118 pacientes del Estudio 5727

Otros eventos adversos que no figuran en la Tabla 13 y que se produjeron en 1 % al 2 % de las pacientes tratadas con Gonal-f® en el estudio de inducción ovulatoria realizado en EE. UU. incluyeron: leucorrea, hemorragia vaginal, migrañas, fatiga, asma, nerviosismo, somnolencia e hipotensión.

**Tabla 14: Estudio controlado con TRA realizado en EE. UU., Estudio 5533**

<b>Sistema orgánico</b> <b>Término preferente</b>	<b>Pacientes tratadas con Gonal-f® (%) que presentaron eventos</b> <b>n=59</b>	<b>Pacientes tratadas con urofolitropina (%) que presentaron eventos</b> <b>n= 61</b>
<b>Reproductivo, femenino</b>		
Hemorragia intermenstrual	3.6 %	5.2 %
Leucorrea	1.7 %	3.4 %
Hemorragia vaginal	3.6 %	3.4 %
<b>Sistema digestivo</b>		
Náuseas	5.4 %	1.7 %
Flatulencia	3.6 %	0.0 %
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>		
Dolor de cabeza	12.5 %	3.4 %
<b>Cuerpo entero - General</b>		
Dolor abdominal	8.9 %	3.4 %
Dolor pélvico (mujeres)	7.1 %	1.7 %
<b>Sistema respiratorio</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	3.6 %	1.7 %
<b>Metabolismo y alimentación</b>		
Aumento de peso	3.6 %	0.0 %

Otros eventos adversos que no figuran en la Tabla 14 y que se produjeron en 1 % al 2 % de las pacientes tratadas con Gonal-f® en el estudio con tecnologías de reproducción asistida (TRA) realizado en EE. UU. incluyeron los siguientes: dilatación y legrado después del parto o aborto, dismenorrea, hemorragia vaginal, diarrea, trastornos dentales, vómitos, mareos, parestesia, distensión abdominal, dolor torácico, fatiga, disnea, anorexia, ansiedad, somnolencia, inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, prurito, prurito genital, mialgia, sed y palpitaciones.

Se realizaron dos estudios clínicos adicionales (con inducción ovulatoria y TRA, respectivamente) en Europa. Los perfiles de seguridad de estos dos estudios fueron similares a los de los datos presentados anteriormente.

Se evaluó Gonal-f® Multidosis en veinticinco voluntarias sanas que recibieron 300 UI cada una de Gonal-f® de ampollas de dosis única y viales multidosis. En general, ambas presentaciones

se toleraron correctamente, y la tolerabilidad local entre los dos grupos fue similar. Las inspecciones de los lugares de inyección revelaron que las reacciones locales fueron muy poco frecuentes (enrojecimiento leve en una paciente después de la inyección de dosis única y formación leve de hematomas en dos sujetos después de la inyección multidosis). Las evaluaciones subjetivas indicaron dolor transitorio mínimo o leve en dos y cinco sujetos que recibieron Gonal-f® de dosis única y Gonal-f® multidosis, respectivamente.

Se informaron los siguientes eventos médicos posteriores a embarazos producidos con gonadotropinas en estudios clínicos controlados:

1. aborto espontáneo;
2. embarazo ectópico;
3. parto prematuro;
4. fiebre posparto;
5. anomalías congénitas.

Se han informado dos casos de malformaciones cardíacas congénitas en bebés nacidos de embarazos producidos tras el tratamiento con Gonal-f® y hCG en los estudios clínicos 5642 y 5727 con Gonal-f®. Además, un embarazo producido en el estudio 5533 tras el tratamiento con Gonal-f® y hCG se complicó debido a un aparente insuficiencia del crecimiento intrauterino y se interrumpió debido a la sospecha de síndrome de anomalías congénitas. No se realizó un diagnóstico específico. La incidencia no supera la detectada en la población general.

Anteriormente, se han informado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con menotropina:

1. complicaciones pulmonares y vasculares (consulte el apartado “Advertencias”);
2. torsión anexial (como complicación del agrandamiento ovárico);
3. agrandamiento ovárico leve a moderado;
4. hemoperitoneo.

Ha habido informes esporádicos de neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a tratamiento con múltiples fármacos para inducción ovulatoria. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

### *Hombres:*

Se evaluó la seguridad de Gonal-f® en 3 estudios clínicos de los que participaron 72 pacientes sometidos a inducción de la espermatogénesis y de la fertilidad, de los cuales 56 fueron tratados con Gonal-f®. Se informaron ciento veintitrés eventos adversos, incluidos 7 eventos graves, en 34 de los 56 pacientes durante el tratamiento con Gonal-f®.

En el Estudio 5844, se informaron 21 eventos adversos, incluidos 4 eventos adversos graves, en 14 de los 26 pacientes (53.8 %) tratados con Gonal-f®. Los eventos que se produjeron en más de un paciente fueron varicocele (4) y reacciones en el lugar de la inyección (4). Los 4 eventos adversos graves fueron intervención quirúrgica testicular por criptorquidia, preexistente al estudio; hemoptisis; un quiste pilonidal infectado; y linfadenopatía vinculada con infección vírica de Epstein-Barr.

En el Estudio 6410, se informaron 3 eventos adversos en 2 de los 8 pacientes (24 %) tratados con Gonal-f®. Se informó un evento adverso grave: intervención quirúrgica por ginecomastia preexistente al inicio.

En el análisis provisional del Estudio 6793, 18 de los 22 pacientes (81.8 %) informaron un total de 99 eventos adversos durante el tratamiento con Gonal-f®. Los eventos más comunes de relación posible, probable o definida con el tratamiento con el fármaco del estudio, que se produjeron en más de 2 pacientes, fueron los siguientes: acné (25 eventos en 13 pacientes; 59 % de los pacientes); dolor mamario (4 eventos en 3 pacientes; 13.6 % de los pacientes); y fatiga, ginecomastia y dolor en el lugar de la inyección (cada uno de los cuales se informó como 2 eventos en 2 pacientes; 9.1 % de los pacientes). Un solo paciente del análisis provisional informó dos eventos adversos graves (hospitalización por abuso de drogas y depresión).

Se administró un total de 12,026 inyecciones de Gonal-f® en 56 pacientes tratados con Gonal-f® en los Estudios 5844, 6410 y 6793 combinados. Las inyecciones se toleraron correctamente, sin reacciones o con reacciones leves (enrojecimiento, hinchazón, formación de hematomas y comezón) informadas por los pacientes para un total de 93.3 % de las inyecciones. Se informaron reacciones moderadas y graves, principalmente dolor, para el 4.8 % de las inyecciones. No hubo autoevaluaciones disponibles con respecto al 1.9 % de las inyecciones.

### **Experiencia tras la comercialización**

Además de las reacciones adversas informadas a partir de los estudios clínicos, se han informado los siguientes eventos durante el uso de Gonal-f® tras su comercialización. 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®.

**Cuerpo entero - General:** reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides

**Sistema respiratorio:** asma (consulte **Advertencias, Complicaciones pulmonares y vasculares**)

**Trastornos vasculares:** tromboembolia (*consulte Advertencias, Complicaciones pulmonares y vasculares*)

## **SOBREDOSIS**

Además de una posible hiperestimulación ovárica y de posibles embarazos múltiples (consulte el apartado “Advertencias”), no existe información sobre las consecuencias de una sobredosis aguda con Gonal-f® (folitropina alfa para inyección).

## **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

Cada vial de Gonal-f® Multidosis permite administrar 450 UI o 1050 UI de folitropina alfa, respectivamente.

### **Dosificación:**

**Pacientes infértiles con oligoanovulación:** La dosis de Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) necesaria para estimular el desarrollo folicular debe adaptarse a cada paciente.

Se debe emplear la dosis más baja de conformidad con las expectativas de lograr buenos resultados. Durante el tratamiento, las dosis de Gonal-f® pueden ser de 300 UI por día en función de la respuesta de cada paciente. Gonal-f® debe administrarse hasta determinar un desarrollo folicular adecuado mediante la medición del estradiol sérico y una ecografía intravaginal. Generalmente, se observa una respuesta después de 5 a 7 días. Los intervalos de control posteriores deben basarse en la respuesta de cada paciente.

Se recomienda que la dosis inicial del primer ciclo sea de 75 UI de Gonal-f® por día, ADMINISTRADA POR VÍA SUBCUTÁNEA. Puede contemplarse un aumento gradual de la dosis de hasta 37.5 UI después de 14 días. Pueden realizarse otros aumentos de magnitud similar en la dosis, en caso de ser necesario, cada siete días. La duración del tratamiento no debe superar los 35 días, a menos que el aumento E2 indique un desarrollo folicular inminente. Para completar el desarrollo folicular y provocar la ovulación cuando no haya un pico de hormona luteinizante

endógena, debe administrarse gonadotropina coriónica, hCG, (5,000 unidades USP) 1 día después de la última dosis de Gonal-f®. No debe administrarse gonadotropina coriónica si el estradiol sérico es superior a los 2,000 pg/mL. Si los ovarios experimentan un agrandamiento anormal el último día del tratamiento, o la paciente presenta dolor abdominal, debe suspenderse el tratamiento con Gonal-f®, no debe administrarse hCG y debe informarse a la paciente que no debe mantener relaciones sexuales. Esto puede disminuir la posibilidad de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), y, en caso de producirse una ovulación espontánea, el riesgo de un embarazo múltiple. Se debe realizar una consulta de seguimiento durante la fase lútea.

La dosis inicial administrada en los ciclos posteriores debe adaptarse individualmente a cada paciente en función de su respuesta al ciclo anterior. No se recomienda administrar dosis mayores de 300 UI de hormona folículoestimulante por día. Al igual que durante el ciclo inicial, deben administrarse 5,000 unidades USP de hCG 1 día después de la última dosis de Gonal-f® para completar el desarrollo folicular e inducir la ovulación. Deben tomarse las precauciones descritas anteriormente para minimizar la posibilidad de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Debe aconsejarse a la pareja que mantenga relaciones sexuales todos los días a partir del día anterior a la administración de la hCG y hasta que se confirme la ovulación a partir de los índices empleados para determinar la actividad progestacional. Se debe tener especial cuidado para garantizar la inseminación. En vista de los índices y de los parámetros mencionados, debe ser evidente que, a menos que el médico esté dispuesto a dedicar un tiempo considerable a estas pacientes y a familiarizarse con los análisis de laboratorio necesarios y a realizarlos, no debe utilizar Gonal-f®.

**Tecnologías de reproducción asistida:** Al igual que en el tratamiento de pacientes infértiles oligoanovulatorias, la dosis de Gonal-f® necesaria para estimular el desarrollo folicular debe adaptarse a cada paciente. Si se utilizan tecnologías de reproducción asistida, el tratamiento con Gonal-f® debe iniciarse durante la fase folicular temprana (día 2 o 3 del ciclo) a una dosis de 150 UI por día hasta lograr un desarrollo folicular suficiente. En la mayoría de los casos, el tratamiento no debe durar más de diez días.

En las pacientes sometidas a TRA, y cuya concentración de gonadotropina endógena esté suprimida, el tratamiento con Gonal-f® debe iniciarse a una dosis de 225 UI por día. El tratamiento debe continuar hasta determinar un desarrollo folicular adecuado mediante una ecografía en combinación con la medición de la concentración de estradiol sérico. Pueden contemplarse ajustes en la dosis al cabo de cinco días en función de la respuesta de la paciente; la dosificación posterior debe ajustarse como máximo cada 3 a 5 días y con no más de 75 a 150 UI adicionales en cada ajuste. No se recomienda administrar dosis mayores de

450 UI por día. Una vez determinado el desarrollo folicular adecuado, debe administrarse hCG (entre 5,000 y 10,000 unidades USP) para inducir la maduración folicular final en preparación para la extracción de ovocitos. No debe administrarse hCG en casos en los que los ovarios presenten un agrandamiento anormal el último día del tratamiento. Esto puede disminuir la posibilidad de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO),

**Pacientes masculinos con hipogonadismo hipogonadotrópico:** La dosis de Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) necesaria para inducir la espermatogénesis debe adaptarse para cada paciente.

Gonal-f® debe administrarse en conjunto con la hCG. Antes del tratamiento concomitante con Gonal-f® y hCG, debe realizarse un tratamiento previo con hCG solamente (entre 1,000 y 2,250 unidades USP dos a tres veces por semana). El tratamiento debe continuar durante un período suficiente para lograr concentraciones séricas de testosterona que estén dentro del rango normal. Este tratamiento previo puede requerir entre 3 y 6 meses, y es posible que deba aumentarse la dosis de hCG para lograr concentraciones séricas normales de testosterona. Después de lograr concentraciones séricas normales de testosterona, la dosis recomendada de Gonal-f® es de 150 UI administradas por vía subcutánea tres veces por semana, y la dosis recomendada de hCG es de 1,000 unidades USP (o la dosis necesaria para mantener concentraciones séricas normales de testosterona que estén dentro del rango normal) tres veces por semana. Debe usarse la dosis mínima de Gonal-f® capaz de inducir la espermatogénesis. Si persiste la azoospermia, puede aumentarse la dosis de Gonal-f® a una dosis máxima de 300 UI tres veces por semana. Es posible que sea necesario administrar Gonal-f® durante un máximo de 18 meses para lograr una espermatogénesis adecuada.

### **Administración:**

#### **Vial multidosis de 450 UI:**

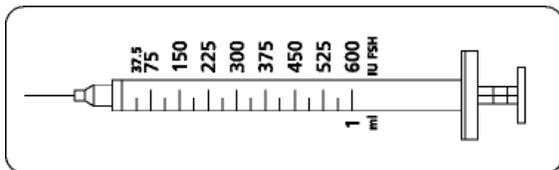
Disuelva el contenido de un vial multidosis (450 UI) con 1 mL de agua bacteriostática para inyección (alcohol bencílico al 0.9 %), USP. La concentración obtenida será de 600 UI/mL. Después de reconstituir el fármaco según lo indicado, el producto rendirá un equivalente de seis dosis de 75 UI.

#### **Vial multidosis de 1050 UI:**

Disuelva el contenido de un vial multidosis (1050 UI) con 2 mL de agua bacteriostática para inyección (alcohol bencílico al 0.9 %), USP. La concentración obtenida será de 600 UI/mL.

Después de reconstituir el fármaco según lo indicado, el producto rendirá un equivalente de catorce dosis de 75 UI.

Debe indicarse a los pacientes que utilicen las jeringas suministradas, calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) para la administración. La jeringa para inyección de calibre 27 (consulte la figura que aparece a continuación) tiene marcas de dosis unitarias de 37.5 UI a 600 UI de FSH para su uso con Gonal-f® Multidosis. Debe indicarse a los pacientes que se administren una dosis específica de Gonal-f® Multidosis. El médico, enfermero o farmacéutico deben mostrarle al paciente cómo ubicar la marca de la jeringa que corresponde a la dosis recetada.



### Instrucciones para el paciente para el uso del vial de Gonal-f® Multidosis

#### Paso 1: Mezcla (reconstitución) del vial de Gonal-f® Multidosis

1. Lávese las manos con agua y jabón.
2. Con el pulgar, retire la tapa de plástico del vial de Gonal-f® Multidosis.
3. Limpie la parte superior del tapón del vial con un paño embebido en alcohol.
4. Gire y quite con cuidado el protector de la aguja de la jeringa identificada como “Agua bacteriostática para inyección, USP”. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie.
5. Coloque la aguja de la jeringa con agua en posición recta y vertical en el **círculo central marcado** del tapón de goma del vial con el polvo Gonal-f® Multidosis. Mantenga la aguja en posición recta y vertical a medida que la introduce por el círculo central. De lo contrario, puede tener dificultad para empujar el émbolo. Inyecte **lentamente** el agua en el vial empujando el émbolo de la jeringa. Cuando haya inyectado toda el agua en el vial, retire la aguja y deséchela de inmediato de un modo seguro en un recipiente para agujas. No utilice esta aguja para inyectarse la dosis.
6. No agite el vial. Si se forman burbujas, espere unos momentos hasta que se disuelvan. El fármaco líquido debe ser transparente.

#### Paso 2: Preparación de la dosis

1. Limpie el tapón de goma del vial de la solución líquida de Gonal-f® Multidosis con un paño embebido en alcohol.

2. Quite cuidadosamente el protector de la aguja. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie. Sujete firmemente el vial de la solución líquida de Gonal-f® Multidosis sobre una superficie plana e inserte la aguja en el círculo central marcado del tapón de goma.
3. Con la aguja en el vial, levante el vial y colóquelo boca abajo de forma que la aguja apunte hacia el techo. Con la punta de la aguja en el líquido, retire lentamente el émbolo hasta que la jeringa se llene hasta apenas sobrepasar la marca de su dosis recetada. A continuación, con la aguja en el vial, empuje lentamente el émbolo hasta alcanzar su dosis recetada para quitar cualquier burbuja de aire.
4. Verifique que el émbolo esté ubicado en su dosis recetada.
5. Retire la aguja del vial.
6. Inyecte la dosis recetada como se lo haya indicado su médico.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el envase lo permitan.

## **PRESENTACIÓN**

Gonal-f® (folitropina alfa para inyección) se suministra en forma estéril y liofilizada en viales multidosis que contienen 600 UI o 1200 UI, lo cual permite administrar dosis de 450 UI y 1050 UI de FSH, respectivamente, después de reconstituir el fármaco con diluyente (agua bacteriostática para inyección, USP, con alcohol bencílico al 0.9 % como conservante). Cada caja contiene jeringas con agujas 27G de 0.5 pulgadas ya colocadas. Las jeringas están calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) y son las que deben emplearse para la administración. Los viales multidosis con el medicamento liofilizado pueden almacenarse refrigerados o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C o entre 36 °F y 77 °F). Después de reconstituir el fármaco, el vial multidosis puede almacenarse refrigerados o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C o entre 36 °F y 77 °F). Protéjalo de la luz. Deseche la solución reconstituida que no haya usado pasados los 28 días.

Se ofrecen las siguientes combinaciones de envases:

- 1 vial de Gonal-f® Multidosis de 450 UI, 1 jeringa prellenada con 1 mL de agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9 %) y 6 jeringas calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) para inyección de NDC 44087-9030-1.
- 1 vial de Gonal-f® Multidosis de 1050 UI, 1 jeringa prellenada con 2 mL de agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencílico al 0.9 %) y 10 jeringas calibradas en unidades de FSH (UI de FSH) para inyección de NDC 44087- 9070-1

**Venta exclusiva bajo receta**

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

Revisado: mayo de 2018