

EMD Serono



## GONAL-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ (inyección de folitropina alfa)

**DATOS DESTACADOS DE LA PRESCRIPCIÓN**

**Los datos aquí destacados no incluyen toda la información necesaria para usar Gonal-<sup>®</sup> RFF\* RFF Redi-ject™ de forma segura y eficaz. Vea la información completa sobre la prescripción de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™. Gonal-<sup>®</sup> RFF\* RFF Redi-ject™ (inyección de folitropina alfa) para uso subcutáneo \*fórmula modificada para mujeres**

<b>CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES</b>	
Dosificación y administración	
Autoinyector Redi-ject™ (2.1)	10/13
Contraindicaciones (4)	10/13
Advertencias y precauciones	
Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (5.1)	10/13
Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (5.3)	10/13
Complicaciones pulmonares y vasculares (5.4)	10/13
Torsión ovárica (5.5)	10/13
Gestación y parto multifetal (5.6)	10/13
Malformaciones congénitas (5.7)	10/13
Embarazo ectópico (5.8)	10/13
Aborto espontáneo (5.9)	10/13
Neoplasias ováricas (5.10)	10/13

<b>USO E INDICACIONES</b>	
Gonal- <sup>®</sup> RFF Redi-ject™ es un autoinyector prellenado de gonadotropina indicado para lo siguiente:	
<ul style="list-style-type: none"><li>Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres oligo anovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no debida a insuficiencia ovárica primaria (1.1)</li> <li>Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (1.2)</li></ul>	

<b>DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN</b>	
<i>Inducción ovulatoria (2.2)</i>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Dosis inicial del primer ciclo: 75 unidades internacionales diarias de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ durante 14 días, administradas subcutáneamente</li> <li>Dosis individualizadas después de 14 días</li> <li>No se recomienda administrar dosis mayores de 300 unidades internacionales de hormona folículoestimulante por día</li></ul>	
<i>Tecnología de reproducción asistida (2.3)</i>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Dosis inicial del primer ciclo: 150 unidades internacionales diarias, administradas subcutáneamente</li> <li>La dosificación se ajusta una vez transcurridos 3 a 5 días y entre 75 y 150 unidades internacionales en cada ajuste</li> <li>No administre dosis mayores de 450 unidades internacionales por día</li></ul>	
<b>DOSIFICACIONES Y POTENCIAS DE LAS DOSIS</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Inyección: Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, 300 unidades internacionales por 0.5 ml en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis (3)</li> <li>Inyección: Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, 450 unidades internacionales por 0.75 ml en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis (3)</li> <li>Inyección: Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, 900 unidades internacionales por 1.5 ml en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis (3)</li></ul>	

<b>CONTRAINDICACIONES</b>	
Gonal- <sup>®</sup> RFF Redi-ject™ está contraindicado en mujeres que presentan (4):	
<ul style="list-style-type: none"><li>Hipersensibilidad a preparaciones de hormona folículoestimulante recombinante o a uno de sus excipientes</li> <li>Altos niveles de hormona folículoestimulante, lo que indica insuficiencia gonadal primaria</li> <li>Embarazo</li> <li>Endocrinopatías no gonadales sin tratamiento</li> <li>Tumores dependientes de hormonas sexuales en el tracto reproductivo y órganos accesorios.</li> <li>Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo</li> <li>Hemorragia uterina anormal de origen desconocido</li> <li>Quiste o agrandamiento ovárico de origen desconocido, no debido a síndrome poliquístico ovárico</li></ul>	

<b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (5.1)</li> <li>Agrandamiento ovárico anormal (5.2)</li> <li>Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (5.3)</li> <li>Complicaciones pulmonares y vasculares (5.4)</li> <li>Torsión ovárica (5.5)</li> <li>Gestación y parto multifetal (5.6)</li> <li>Malformación congénita (5.7)</li> <li>Embarazo ectópico (5.8)</li> <li>Aborto espontáneo (5.9)</li> <li>Neoplasias ováricas (5.10)</li></ul>	
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Las reacciones adversas más comunes (≥ 5<span> </span>%) de la inducción ovulatoria pueden ser: dolor de cabeza, dolor abdominal, hiperestimulación ovárica (SHO) (6.1)</li> <li>Las reacciones adversas más comunes (≥ 5<span> </span>%) de la tecnología de reproducción asistida pueden ser: dolor abdominal, náuseas, agrandamiento abdominal, dolor de cabeza, moretones en el sitio de la inyección (6.1)</li></ul>	
<b>Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a EMD Sero<span></span>no al 1-800-283-8088, Ext. 5563, o a la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite <a href="http://www.fda.gov/medwatch">www.fda.gov/medwatch</a>.</b>	

<b>USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Embarazo categoría X. No usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ en mujeres embarazadas (4, 8.1),</li> <li>Madres lactantes: se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. (8.3)</li> <li>Uso pediátrico: no se han determinado ni la seguridad ni la eficacia. (8.4)</li> <li>Insuficiencia renal y hepática: no se han establecido ni la seguridad, ni la eficacia ni la farmacocinética de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ en mujeres con</li></ul>	

insuficiencia renal o hepática. (8.5)

**Consulte el apartado 17 la INFORMACIÓN DE ASESORÍA A PACIENTES y de las etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA**

<b>Revisado: enero de 2014</b>	
<b>INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*</b>	
<b>1 USO E INDICACIONES</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres oligo anovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no debida a insuficiencia ovárica primaria</li> <li>Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida.</li></ol>	
<b>2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Información general de dosificación</li> <li>Dosificación recomendada para inducción ovulatoria</li> <li>Dosificación recomendada para la tecnología de reproducción asistida</li></ol>	
<b>3 DOSIFICACIONES Y POTENCIAS DE LAS DOSIS</b>	
<b>4 CONTRAINDICACIONES</b>	
<b>5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia</li> <li>Agrandamiento ovárico anormal</li> <li>Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)</li> <li>Complicaciones pulmonares y vasculares</li> <li>Torsión ovárica</li> <li>Gestación y parto multifetal</li> <li>Malformaciones congénitas</li> <li>Embarazo ectópico</li> <li>Aborto espontáneo</li> <li>Neoplasias ováricas</li> <li>1.11 Pruebas de laboratorio</li></ol>	
<b>6 REACCIONES ADVERSAS</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Experiencia en estudios clínicos</li> <li>Experiencia tras la comercialización</li></ol>	
<b>7 INTERACCIONES CON FÁRMACOS</b>	
<b>8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Embarazo</li> <li>Madres lactantes</li> <li>Uso pediátrico</li> <li>Insuficiencia renal y hepática</li></ol>	
<b>10 SOBREDOSIFICACIÓN</b>	
<b>11 DESCRIPCIÓN</b>	
<b>12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Mecanismo de acción</li> <li>3 Farmacocinética</li></ol>	
<b>13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad</li></ol>	
<b>14 ESTUDIOS CLÍNICOS</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Inducción ovulatoria</li> <li>Tecnología de reproducción asistida</li></ol>	
<b>16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Presentación</li> <li>Almacenamiento y manejo</li></ol>	
<b>17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>Dosificación y uso de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™</li> <li>Duración de la terapia con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ y monitorización necesaria de mujeres</li> <li>Instrucciones para dosis omitidas</li> <li>17.4 Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)</li> <li>17.5 Gestación y parto multifetal</li></ol>	

\*No se listan las secciones o apartados omitidos de la información completa de prescripción

<b>INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN</b>	
<b>1. USO E INDICACIONES</b>	
<b>1.1 Inducir la ovulación y el embarazo en mujeres oligo anovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no debida a insuficiencia ovárica primaria</b>	
Antes de iniciar el tratamiento con Gonal- <sup>®</sup> RFF Redi-ject™:	
<ul style="list-style-type: none"><li>Realizar una valoración ginecológica y endocrinológica completa</li> <li>Descartar la insuficiencia ovárica primaria</li> <li>Excluir la posibilidad de embarazo</li> <li>Mostrar la permeabilidad de las trompas</li> <li>Evaluar el estado de fertilidad de la pareja masculina</li></ul>	
<b>1.2 Desarrollar múltiples folículos en mujeres ovulatorias como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida</b>	
Antes de iniciar el tratamiento con Gonal- <sup>®</sup> RFF Redi-ject™:	
<ul style="list-style-type: none"><li>Realizar una valoración ginecológica y endocrinológica completa, y diagnosticar la causa de la infertilidad</li> <li>Excluir la posibilidad de embarazo</li> <li>Evaluar el estado de fertilidad de la pareja masculina</li></ul>	
<b>2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN</b>	
<b>2.1 Información general de dosificación</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el envase lo permitan.</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ es un autoinyector desechable prellenado previsto para dispensar múltiples dosis.</li> <li>Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ puede ajustarse en incrementos de 12.5 unidades internacionales.</li> <li>Administre Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ subcutáneamente en el abdomen del modo descrito en las Instrucciones de uso</li> <li>No trate de mezclar ningún otro medicamento dentro del inyector de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™.</li> <li>Instruya a las mujeres a que saquen el autoinyector de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ del refrigerador como mínimo 30 minutos antes de usarlo para permitir que Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ alcance la temperatura ambiente y evitar así la molestia de una inyección fría.</li></ul>	
<b>2.2 Dosificación recomendada para inducción ovulatoria</b>	
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-<sup>®</sup> 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ debe determinarse en función de los antecedentes de respuesta ovárica a Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™.

- Al planificar la dosis individual 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ adecuados.
  - La dosis diaria máxima individual de Gonal-<sup>®</sup> 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 es indicado en función de la respuesta ovárica, realice un aumento de la dosis de hasta 37.5 unidades internacionales.
- Si es indicado en función de la respuesta ovárica, realice aumentos de la dosis de hasta 37.5 unidades internacionales cada 7 días.
- El tratamiento debe continuar hasta que el crecimiento folicular y/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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ no administre la hCG en casos en los que la monitorización ovárica sugiera un aumento del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (*consulte Advertencias y precauciones [5.2, 5.3, 5.11]*).
- Anime a la mujer y a su pareja a que tengan relaciones sexuales diariamente, a partir del día anterior a la administración de hCG y hasta que la ovulación sea evidente.
  - No los anime a 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-<sup>®</sup> 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, la terapia no debe durar más de 10 días.

Para las mujeres menores de 35 años con niveles de gonadotropina endógena suprimidos, inicie el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ a una dosis de 150 unidades internacionales por día.

Para las mujeres de 35 años o más con niveles de gonadotropina endógena suprimidos, inicie el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ a 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, no administre la hCG en casos en los que la monitorización 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, 300 unidades internacionales por 0.5 ml en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis
- Inyección: Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, 450 unidades internacionales por 0.75 ml en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis
- Inyección: Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, 900 unidades internacionales por 1.5 ml en un inyector desechable prellenado con múltiples dosis

**4. CONTRAINDICACIONES**

Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ está contraindicado en mujeres que presentan:

- Antecedentes de hipersensibilidad a productos de hormona folículoestimulante recombinante
- Altos niveles de hormona folículoestimulante, lo que indica insuficiencia gonadal primaria
- Embarazo
- Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ podría causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*). Gonal-<sup>®</sup> 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 sin tratamiento (p. ej., trastornos tiroideos, suprarrenales o pituitarios) (*consulte Uso e indicaciones [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 poliquístico ovárico

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ solo debe ser usado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infertilidad. Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ contiene una substancia 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 la terapia con gonadotropina es necesario disponer de instalaciones adecuadas de monitorización (*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 la terapia con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ (*consulte Uso e indicaciones [1.1, 1.2]*) y *Dosificación y administración [2.2, 2.3]*).

**5.1 Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

Tras la comercialización de Gonal-<sup>®</sup> y Gonal-<sup>®</sup> RFF se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica, como la anafilaxia. Algunos de los síntomas reportados pueden ser disnea, edema facial, prurito y urticaria.

Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, inicie la terapia adecuada, como medidas complementarias si se presenta inestabilidad cardiovascular y/o compromiso respiratorio, y suspenda el uso.

- ha tenido o tiene un quiste ovárico
- tiene enfermedad ovárica poliquística
- tiene alguna otra afección médica

- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ se excreta por la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si ha de administrarse Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ o amamantar. No debe hacer las dos cosas.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que esté tomando**, como los de venta con receta, los de venta libre, las vitaminas y los suplementos de herbolaria.

Sepa qué medicamentos está tomando. Conserve una lista para mostrársela a su proveedor y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

**¿Cómo debe usarse Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™?**

- Lea las **“Instrucciones de uso”** que se incluyen con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ para obtener información sobre la forma correcta de usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™.
- Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ se administra mediante inyección bajo la piel. No se inyecte Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ hasta que el proveedor de atención médica le haya enseñado a usarlo correctamente.
- Cambie el sitio de la inyección de la forma que le haya mostrado su proveedor de atención médica.
- Use Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ exactamente como se lo diga su proveedor de atención médica.
- No cambie su dosis de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ a menos que su proveedor de atención médica lo indique.
- Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta acerca de la dosis o la forma de usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™?**

**Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ puede producir efectos secundarios graves, entre ellos:**

- reacciones alérgicas severas.** Las mujeres que hayan usado Gonal-<sup>®</sup>, Gonal-<sup>®</sup> RFF, o Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ anteriormente podrían tener una reacción alérgica grave inmediata al usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ de nuevo. Esta reacción alérgica grave puede llevar a la muerte. Si tiene alguno de los siguientes síntomas de reacción alérgica grave, deje de usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ y vaya al hospital de inmediato:
  - dificultad para respirar
  - hinchazón en la cara
  - granos rojos con comezón o sarpullido (ronchas)
- ovarios demasiado grandes.** Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ puede hacer que los ovarios se vuelvan anormalmente grandes. Entre los síntomas de agrandamiento de los ovarios se incluyen la inflamación o el dolor en el área inferior del estómago (zona pélvica).
- síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).** El uso de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ podría producir el SHO, una afección médica grave que puede presentarse cuando los ovarios producen demasiados óvulos (están hiperestimulados). El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede hacer que se acumulen líquidos repentinamente en el área del estómago, tórax y corazón, y provocar la formación de coágulos sanguíneos. En casos aislados, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) ha causado la muerte. Además, el SHO puede presentarse después de haber suspendido el uso de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™. Deje de usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), entre ellos:
  - dificultad para respirar
  - dolor intenso en la parte inferior del área del estómago (zona pélvica)
  - producción urinaria disminuida



**5.2 Agrandamiento ovárico anormal**

Para reducir al mínimo los riesgos relacionados con el agrandamiento ovárico anormal que puede ocurrir al administrar la terapia Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, el tratamiento debe ajustarse a cada paciente y debe usarse la mínima dosis eficaz (*consulte Dosificación y administración [2.2, 2.3]*). Es importante controlar la respuesta ovárica mediante ecografía y/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 tienen agrandamiento anormal el último día de la terapia con Gonal-<sup>®</sup> 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 podría 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 síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) son: dolor pélvico intenso, náuseas, vómitos y aumento de peso. Con el SHO se ha informado la presencia de dolor y distensión abdominales, síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea y oliguria. La valoración clínica podría 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 esta afección se han reportado anomalías transitorias en la prueba de función hepática que sugieren insuficiencia hepática o sin cambios morfológicos en una biopsia hepática.

El SHO ocurre después de que el tratamiento con gonadotropina se ha suspendido 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 síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) pudiera estar desarrollándose antes de la administración de hCG (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*), se debe suspender la administración de 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 del mismo como mínimo dos semanas después de la administración de hCG.

Si se presenta un caso grave de SHO, se deben suspender las gonadotropinas, como la hCG, y se debe considerar si la mujer afectada necesita hospitalización. El tratamiento se dirige principalmente a los síntomas, y generalmente debe consistir de reposo en cama, manejo 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 manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede dividirse en tres fases de la siguiente manera:

- Fase aguda:*
  - El manejo debe dirigirse a prevenir la hemoconcentración debida 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, el ingreso y egreso de líquidos, peso, hematocrito, suero y electrolitos urinarios, peso urinario específico, 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 del déficit de volumen intravascular podñn 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 antes indicado, la acumulación excesiva de líquido en el tercer espacio debe limitarse mediante la restricción severa 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 y/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 los 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 síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) aumenta el riesgo de lesiones en los ovarios. 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.

EMD Serono



**Información para la paciente**

## GONAL-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ Gonal-<sup>®</sup> RFF\* Redi-ject™ (inyección de folitropina alfa) para uso subcutáneo

**Gonal-<sup>®</sup> RFF\* Redi-ject™ (inyección de folitropina alfa) para uso subcutáneo**

**\*fórmula modificada para mujeres**

Lea esta información para la paciente antes de empezar a usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ y cada vez que le surtan la receta, pues es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza las conversaciones con el proveedor de atención médica acerca de su afección médica o su tratamiento.

**¿Qué es Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™?**

Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ es un autoinyector que administra un medicamento con hormona folículoestimulante de venta con receta y se usa en mujeres infértiles para:

- ayudar a desarrollar ovarios sanos (maduros) y liberar un óvulo
- hacer que los ovarios produzcan múltiples óvulos (más de 1) como parte de un programa de tecnología de reproducción asistida

**¿Para quiénes no está indicado Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™?**

**No use Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ si:**

- es alérgica a la hormona folículoestimulante recombinante humana o a cualquiera de los ingredientes de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™. Consulte la lista completa de ingredientes de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™ al final de este folleto.
- sus ovarios ya no producen óvulos (insuficiencia ovárica primaria)
- está embarazada o piensa que podría estarlo
- tiene problemas tiroideos o suprarrenales no controlados
- tiene un tumor en sus órganos femeninos, como sus ovarios, senos o útero, que podría empeorar con altos niveles de estrógeno
- tiene un tumor en el cerebro, por ejemplo en la pituitaria o el hipotálamo
- tiene sangrado anormal en el útero o la vagina
- tiene quistes ováricos o agrandamiento ovárico, no debidos al síndrome poliquístico ovárico

**¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™?**

**Antes de usar Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject™, informe a su proveedor de atención médica si:**

Si el sangrado ocurre 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 manejo de este síndrome o de desequilibrios de líquidos y electrolitos.

Durante los estudios clínicos con Gonal-<sup>®</sup> 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-<sup>®</sup> RFF desarrollaron el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

**5.4 Complicaciones pulmonares y vasculares**

Se han reportado afecciones pulmonares graves (p.ej., atelectasia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y exacerbación del asma) en mujeres tratadas con gonadotropinas. Asimismo, se han reportado eventos tromboembólicos tanto relacionados como no relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres tratadas con gonadotropinas. 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 severa o trombofilia, podrían tener un mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas o después de este. Las secuelas de dichas reacciones pueden ser una tromboflebitis venosa, una embolia pulmonar, un infarto pulmonar, una oclusión vascular cerebral (accidente cerebrovascular) y una oclusión arterial, que produce pérdida de extremidades, y en casos aislados, infartos de miocardio. También en casos aislados, las complicaciones pulmonares y/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 mismo conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

**5.5 Torsión ovárica**

Se ha reportado torsión ovárica tras el tratamiento con gonadotropinas. Esto podría 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 detección inmediata pueden limitar el daño en los ovarios que causa la reducción del flujo sanguíneo.

**5.6 Gestación y parto multifetal**

En todas las terapias con gonadotropina, como el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF, se han reportado gestaciones y partos de múltiples fetos.

Durante los estudios clínicos con Gonal-<sup>®</sup> RFF, el 20 % de los partos vivos en mujeres a quienes se administró la terapia de inducción ovulatoria y el 35.1 % de los de las mujeres sometidas a tecnología de reproducción asistida fueron de múltiples bebés.

Antes de comenzar la terapia con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>, se debe advertir a la mujer y a su pareja sobre el posible riesgo de gestación y parto de múltiples fetos.

**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 espermia) podría ser ligeramente mayor que con la concepción espontánea. Se cree que esta incidencia ligeramente mayor está relacionada con las diferencias en características paternaes y maternas (p. ej., edad materna, antecedentes genéticos maternos y paternos, características del espermia) y con la incidencia más alta de gestaciones de sílfuente desarrollo foliular. Esto puede estimarse con ecografía solamente o en combinación con mediciones de los niveles de estradiol sérico. La combinación de la ecografía con la medición de los niveles de estradiol sérico es útil para monitorizar el crecimiento y la maduración foliulares, 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 de múltiples fetos.

**5.8 Embarazo ectópico**

Dado que las mujeres infértiles sometidas a tecnología de reproducción asistida con frecuencia presentan anomalías en las trompas, podría haber una mayor incidencia de embarazos ectópicos. La confirmación 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 podría ser consecuencia de la infertilidad subyacente.

**5.10 Neoplasias ováricas**

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

**5.11 Pruebas de laboratorio**

En la mayoría de los casos, el tratamiento de las mujeres con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> producirá solamente crecimiento y maduración foliular. Cuando no haya un pico de hormona luteinizante endógena, se administra la hCG si al monitorizar a la mujer se detectan señales de suficiente desarrollo foliular. Esto puede estimarse con ecografía solamente o en combinación con mediciones de los niveles de estradiol sérico. La combinación de la ecografía con la medición de los niveles de estradiol sérico es útil para monitorizar el crecimiento y la maduración foliulares, 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 de múltiples fetos.

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

Evidencia sonográfica de ovulación:

- Folículo colapsado
- Líquido en la cavidad reouterina
- Características coherentes con la formación de cuerpo lúteo
- Endometrio secretor

**6. REACCIONES ADVERSAS**

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

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Agrandamiento ovárico anormal (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (*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 partos de múltiples fetos (*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 podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica. La seguridad de Gonal-<sup>®</sup> RFF se evaluó 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,

- náuseas
- vómitos
- aumento de peso
- diarrea

- **problemas pulmonares.** Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> podría producir problemas pulmonares graves que incluyen líquido en los pulmones (atelectasia), problemas para respirar (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) y empeoramiento del asma.
- **coágulos sanguíneos.** Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> podría aumentar las probabilidades de desarrollar coágulos en los vasos sanguíneos. Los coágulos sanguíneos pueden causar:
  - problemas en los vasos sanguíneos (tromboflebitis)
  - accidente cerebrovascular
  - pérdida de un brazo o pierna
  - coágulo sanguíneo en el pulmón (émbolo pulmonar)
- **retorcimiento (torsión) del ovario.** Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> podría aumentar las probabilidades de retorcimiento del ovario si ya padece ciertas afecciones, por ejemplo, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), embarazo y cirugía abdominal previa. El retorcimiento del ovario podría provocar la interrupción del flujo sanguíneo a dicho órgano.
- **embarazo y parto de múltiples bebés.** Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> podría aumentar sus probabilidades de tener un embarazo con más de un bebé. Tener un embarazo y parto con más de un bebé a la vez aumenta el riesgo para su salud y la de los bebés. Su proveedor de atención médica debe informarle sobre sus probabilidades de dar a luz a múltiples bebés.
- **defectos de nacimiento.** Es posible que un bebé nacido tras un ciclo con tecnología de reproducción asistida tenga mayores probabilidades de tener defectos de nacimiento. Sus probabilidades de tener un bebé con defectos de nacimiento podrían aumentar dependiendo de estos factores:
  - su edad
  - ciertos problemas con el espermia
  - sus antecedentes genéticos y los de su pareja
  - un embarazo con más de un bebé a la vez
- **embarazo ectópico (embarazo por fuera del útero).** Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> podría aumentar sus probabilidades de tener un embarazo que ocurre de forma anormal por fuera del útero. Sus probabilidades de tener este tipo de embarazo aumentan si además tiene problemas en las trompas de falopio.
- **aborto espontáneo.** La posibilidad de tener una pérdida fetal al principio del embarazo podría aumentar si tuvo dificultades para quedar embarazada.
- **tumores ováricos.** Si ha utilizado medicamentos tales como Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> más de una vez para quedar embarazada, es posible que tenga mayores probabilidades de desarrollar tumores en los ovarios (incluso cáncer).

Entre los efectos secundarios más frecuentes de Gonal-f® RFF Redi-ject<sup>™</sup> se incluyen los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- inflamación del estómago
- moretones en el sitio de la inyección
- náuseas

de factor activo de comparación vs. factor de comparación con hormona folículoestimulante recombinante, se aleatorizó a un total de 83 mujeres infértiles oligo anovulatorias y se las sometió a tecnología ovulatoria con Gonal-<sup>®</sup> RFF. Las reacciones adversas que se presentaron en por lo menos el 2.0 % de las mujeres que recibieron Gonal-<sup>®</sup> RFF se detallan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reacciones adversas comunes reportadas a una frecuencia de ≥ 2 % en un estudio de inducción ovulatoria**

Clase de órgano corporal/ Reacciones adversas	Gonal- <sup>®</sup> RFF N = 83 <sup>a</sup> (176 ciclos de tratamiento) <sup>b</sup> n <sup>c</sup> (%)
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	
Dolor de cabeza	22 (26.5 <span> </span> %)
<b>Sistema gastrointestinal</b>	
Dolor abdominal	10 (12.0 <span> </span> %)
Náuseas	3 (3.6 <span> </span> %)
Flatulencia	3 (3.6 <span> </span> %)
Diarrea	3 (3.6 <span> </span> %)
<b>Neoplasia</b>	
Quiste ovárico	3 (3.6 <span> </span> %)
<b>Reproductivo, femenino</b>	
Hiperestimulación ovárica	6 (7.2 <span> </span> %)
<b>Sitio de la inyección</b>	
Dolor en el sitio de la inyección	4 (4.8 <span> </span> %)
Inflamación en el sitio de la inyección	2 (2.4 <span> </span> %)

<sup>a</sup> cantidad total de mujeres tratadas con Gonal-<sup>®</sup> RFF

<sup>b</sup> hasta 3 ciclos de tratamiento por mujer

<sup>c</sup> 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 factor de comparación con hormona folículoestimulante recombinante, se aleatorizó a un total de 237 mujeres infértiles con función ovulatoria normal y se les administró informes yFF como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de espermia). Todas las mujeres recibieron una regulación pituitaria descendente 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 reportadas a una frecuencia de ≥ 2 % en un estudio de tecnología de reproducción asistida**

Clase de órgano corporal/ Reacciones adversas	Gonal- <sup>®</sup> RFF N = 237 <sup>a</sup> n <sup>b</sup> (%)
<b>Sistema gastrointestinal</b>	
Dolor abdominal	55 (23.2 <span> </span> %)
Náuseas	19 (8.0 <span> </span> %)
<b>El cuerpo entero – General</b>	
Abdomen agrandado	33 (13.9 <span> </span> %)
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	
Dolor de cabeza	44 (18.6 <span> </span> %)
<b>Trastornos del sitio de la inyección</b>	
Moretones en el sitio de la inyección	23 (9.7 <span> </span> %)
Dolor en el sitio de la inyección	13 (5.5 <span> </span> %)
Inflamación en el sitio de la inyección	10 (4.2 <span> </span> %)
Reacción en el sitio de la inyección	10 (4.2 <span> </span> %)
Edema en el sitio de la inyección	6 (2.5 <span> </span> %)
<b>Reproductivo, femenino</b>	
Hiperestimulación ovárica	11 (4.6 <span> </span> %)

<sup>a</sup> cantidad total de mujeres tratadas con Gonal-<sup>®</sup> RFF

<sup>b</sup> cantidad de mujeres que tuvieron la reacción adversa

**6.2 Experiencia tras la comercialización**

Se informaron las siguientes reacciones adversas durante la fase posterior a la comercialización de Gonal-<sup>®</sup> RFF. Debido a que estas reacciones corresponden a informes voluntarios de una población de tamaño incierto, no se pueden determinar de forma confiable ni la frecuencia ni una relación causal con Gonal-<sup>®</sup> RFF.

**El cuerpo en general:** reacciones de hipersensibilidad, con como las reacciones pseudoanafilácticas (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)

**Sistema respiratorio:** asma

**7. INTERACCIONES CON FÁRMACOS**

No se han realizado estudios de la interacción entre este y otros fármacos.

**8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**8.1 Embarazo**

*Efectos teratogénicos*

Embarazo categoría X (*consulte Contraindicaciones [4]*).

Datos de estudios en animales

En estudios de desarrollo embrifetotal con hormona folículoestimulante recombinante humana en ratas, en los que la dosis se administró durante el 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 muertes de las madres y nacimientos de crías muertas con los 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>, se debe decidir entre suspender la lactancia y suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**8.4 Uso pediátrico**

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

**8.6 Insuficiencia renal y hepática**

No se han establecido ni la seguridad, ni la eficacia ni la farmacocinética de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> en mujeres con insuficiencia renal o hepática. (8.5)

**10. SOBREDOSIFICACIÓN**

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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>.

**11. DESCRIPCIÓN**

Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> contiene hormona folículoestimulane humana (hFSH), una hormona de glicoproteína fabricada con tecnología de ADN recombinante. La sustancia farmacológica activa, follitropina alfa, tiene una estructura dimerica 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 recombinante se realiza en células ováricas de hámster chino cultivadas en biorreactores. La purificación mediante inmunocromatografía, usando un anticuerpo que se enlaza específicamente con la hormona folículoestimulante, produce una preparación de alta pureza con un perfil coherente isomorfo 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 follitropina alfa se determina al medir el aumento del peso ovario en hembras de rata. La actividad biológica in vivo de la follitropina 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> no contiene actividad de hormona luteinizante. De acuerdo con los datos disponibles, obtenidos a partir de pruebas fisiquímicas y bioensayos, la follitropina alfa y la follitropina beta, otro producto de hormona folículoestimulante recombinante, no se distinguen entre sí.

Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> es un autoinyector farmacológico desechable prellenado, diseñado para inyección subcutánea de dosis múltiples y variables de una formulación líquida de follitropina alfa.

Cada autoinyector de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> viene prellenado con 415 unidades internacionales (415 mcg), 568 unidades internacionales (568 mcg) o 1026 unidades internacionales (75 mcg) de follitropina 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<sup>™</sup> 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 y/o hidróxido sódico.

En las condiciones actuales de almacenamiento, Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> podría contener hasta 10 % de follitropina alfa oxidada.

Clase terapéutica: infertilidad

**12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**12.1 Mecanismo de acción**

La hormona folículoestimulante, el componente activo de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>, es necesaria para el crecimiento foliular normal, la maduración foliular y la producción de esteroides gonadales. El nivel de la hormona folículoestimulante es de importancia crítica para el inicio y la duración del desarrollo foliular, y en consecuencia para la programación de la terapia y la cantidad de folículos que alcancen la maduración. Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> estimula el crecimiento foliular ovárico en las mujeres que no tienen insuficiencia ovárica primaria. Para llevar a cabo la fase final de la maduración foliular, reanudación de la meiosis y ruptura del folículo cuando no hay picos de hormona luteínica endógena, la gonadotropina coriónica humana (hCG) se debe administrar después del tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> si la monitorización de la mujer indica que se han alcanzado los parámetros de desarrollo foliular adecuados. La respuesta de las mujeres a la administración de la hormona folículoestimulante varía.

**12.3 Farmacocinética**

La farmacocinética de dosis única de la follitropina alfa se determinó después de la administración subcutánea de 300 unidades internacionales de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> a 21 mujeres voluntarias premenopáusicas sanas que recibieron regulación pituitaria descendente 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> (300 unidades internacionales inyectadas subcutáneamente en una sola dosis)**

Parámetro	Voluntarias sanas (N = 21)	
	Media	% CV
AUC <sub>0-∞</sub> (UI hr/L)	884	20%
C <sub>max</sub> (IU/L)	9.83	23 <span> </span> %
t <sub>max</sub> (hr)	15.5	43 <span> </span> %
t <sub>1/2</sub> (hr)	53	52 <span> </span> %
Las abreviaturas son:		
C <sub>max</sub> :	concentración pico (por encima de la línea base)	
t <sub>max</sub> :	tiempo de C <sub>max</sub>	
t <sub>1/2</sub> :	media vida de eliminación	

*Absorción*

La tasa de absorción de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> tras la administración subcutánea es más lenta que la tasa de absorción en la tación. Por lo tanto, la farmacocinética de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup> 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-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>.

*Metabolismo/Excreción*

No se han estudiado en humanos el metabolismo ni la excreción de la hormona folículoestimulante tras la administración de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>.

**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 carcinogénico de Gonal-<sup>®</sup> RFF Redi-ject<sup>™</sup>. Sin embargo, la follitropina alfa no mostró actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su potencial toxicidad genética, como las pruebas de mutación de células bacterianas y de mamíferos, una prueba de aberraciones cromosómicas y una prueba de micronúcleos.

Se ha reportado deficiencia de fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de follitropina 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 periodos prolongados, como una reducción de la fecundidad.

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La seguridad y eficacia de Gonal-<sup>®</sup> RFF se evaluaron en dos estudios clínicos (uno de inducción ovulatoria y uno de tecnología de reproducción asistida).

**14.1 Inducción ovulatoria**

La inducción ovulatoria se evaluó en mujeres infértiles oligo anovulatorias en un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, con control activo. Las mujeres se aleatorizaron a Gonal-<sup>®</sup> RFF (n = 83), administrado subcutáneamente o a un factor de comparación 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-<sup>®</sup> 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 mostrar las diferencias en ninguno de los resultados secundarios.

**Tabla 4: Tasas cumulativas de ovulación y de embarazos clínicos en la inducción ovulatoria**

Ciclo	Gonal- <sup>®</sup> RFF (n=83)	
	Porcentaje cumulativo <sup>a</sup> Ovulación	Cumulativo <sup>a</sup> Embarazo clínico <sup>b</sup> Tasa
Ciclo 1	72 <span> </span> % <sup>c</sup>	28 <span> </span> % <sup>c</sup>
Ciclo 2	89 <span> </span> % <sup>c</sup>	41 <span> </span> % <sup>c</sup>
Ciclo 3	92 <span> </span> % <sup>c</sup>	45 <span> </span> % <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Las tasas cumulativas se determinaron para cada mujer, en los ciclos 1, 2 y 3. <sup>b</sup> No inferiores al factor de comparación de hormona folículoestimulante recombinante humana, basándose en un análisis de intención de tratamiento de intervalo bilateral de confianza del 95 %. <sup>c</sup> Resultados de eficacia secundaria. El estudio no estaba estructurado para demostrar las diferencias en estos resultados.

<sup>d</sup> El embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un movimiento de eficacia secundaria) mediante ecografía en el día 34-36 tras la administración de hCG.

**14.2 Tecnología de reproducción asistida**

La eficacia de Gonal-<sup>®</sup> RFF se evaluó en un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, multinacional, multicéntrico, de factor de control activo, en mujeres infértiles sanas con ovulación normal tratadas durante un ciclo de estimulación ovárica, como parte de un ciclo con tecnología de reproducción asistida (específicamente la fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de espermia). Las mujeres se aleatorizaron a Gonal-<sup>®</sup> RFF (n = 237), administrado subcutáneamente o a un factor de comparación de hormona folículoestimulante recombinante humana. La aleatorización se estratificó con técnica de inseminación (fertilización in vitro vs. inyección intracitoplásmica de espermia). Todas las mujeres recibieron regulación pituitaria descendente 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-<sup>®</sup> 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. Las dosis máxima administrada para ambos grupos de edades fue de 450 unidades internacionales por día. Los resultados del tratamiento para Gonal-<sup>®</sup> RFF se resumen 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) <sup>a</sup>
Cantidad media de oocitos 2PN por paciente que recibió fertilización in vitro	6.1 (88) <sup>b</sup>
Cantidad media de oocitos 2PN por paciente que recibió inyección intracitoplásmica de espermia	