

# GONAL- RFF

(folitropina alfa para inyección)

\*fórmula revisada para mujeres

## Para inyección subcutánea

### DESCRIPCIÓN

Gonal-f<sup>®</sup> RFF (folitropina alfa para inyección) es una preparación de hormona folículoestimulante humana (FSH) producida a partir de ADN recombinante, que consiste de dos glucoproteínas no idénticas 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<sup>®</sup> RFF no contiene actividad de hormona luteinizante (LH). De acuerdo con los datos disponibles, obtenidos a partir de pruebas fisicoquímicas y bioensayos, la folitropina alfa y la folitropina beta, otro producto de hormona folículoestimulante recombinante, no se distinguen entre sí.

Gonal-f<sup>®</sup> RFF es un polvo liofilizado estéril para inyectar en forma subcutánea después de su reconstitución.

Cada vial de dosis única de Gonal-f<sup>®</sup> RFF contiene 82 UI (6  $\mu$ g) de folitropina alfa, para administrar 75 UI (5.5  $\mu$ g), y 30 mg de sacarosa; 1.11 mg de fosfato de sodio dibásico dihidratado; 0.45 mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado; 0.1 mg de metionina y 0.05 mg de polisorbato 20. Para ajustar el pH, es posible utilizar ácido fosfórico o hidróxido de sodio antes de la liofilización. Los viales se reconstituyen con agua estéril para inyección, USP.

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

Clase terapéutica: Infertilidad

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Gonal-f® RFF (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® RFF, 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® RFF si los controles realizados a la paciente indican que se han alcanzado los parámetros de desarrollo folicular suficientes. Existe variabilidad entre pacientes con respecto a la respuesta a la administración de la hormona folículoestimulante.

### Farmacocinética

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

Los datos estadísticos descriptivos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de la FSH después de la administración de Gonal-f® RFF**

Dosis de la población (UI)	Voluntarias sanas (n=21) 300 UI SC en una sola dosis	
	Media	% CV
ABC <sub>last</sub> (UI h/L)	884	20 %
C <sub>máx.</sub> (UI/L)	9.83	23 %
t <sub>máx.</sub> (h)	15.5	43 %
t <sub>1/2</sub> (h)	53	52 %

Las abreviaturas son las siguientes: C<sub>máx.</sub>: concentración pico (por encima de la línea base), t<sub>máx.</sub> : tiempo requerido para alcanzar C<sub>máx.</sub>; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación

### Absorción

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

### Metabolismo/Excreción

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

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

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

### **Estudios clínicos:**

Se analizaron la seguridad y la eficacia de Gonal-f® RFF en dos estudios clínicos: uno de ellos (estudio 22240) fue sobre la inducción ovulatoria y el otro (estudio 21884), sobre las tecnologías de reproducción asistida (TRA).

#### **1. Inducción ovulatoria (IO):**

El estudio 22240 fue un estudio de fase III, con diseño aleatorizado, comparativo, multinacional y multicéntrico con enmascaramiento para el evaluador, realizado en mujeres infértiles oligoanovulatorias sometidas a inducción ovulatoria. Las pacientes se aleatorizaron para recibir Gonal-f® 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. La eficacia se evaluó mediante la tasa media de ovulación durante el primer ciclo de tratamiento. En la Tabla 2 se detalla la tasa de ovulación durante el ciclo 1 (resultado primario) para Gonal-f® RFF. Esta tabla también detalla los resultados secundarios acumulados del ciclo 1 al ciclo 3. El estudio 22240 no estaba estructurado para demostrar las diferencias en estos resultados secundarios.

**Tabla 2: Tasas acumuladas de ovulación y embarazo clínico obtenidas con la inducción ovulatoria**

<b>Estudio 22240</b>	<b><u>Gonal-f® RFF</u></b> <b><u>(n=83)</u></b>
Tasa acumulada <sup>a</sup> de ovulación	
Ciclo 1	72 % <sup>b</sup>
Ciclo 2	89 % <sup>d</sup>
Ciclo 3	92 % <sup>d</sup>
Tasa acumulada <sup>a</sup> de embarazo clínico	
Ciclo 1	28 % <sup>d</sup>
Ciclo 2	41 % <sup>d</sup>
Ciclo 3	45 % <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Las tasas acumuladas se determinaron para cada paciente, en los ciclos 1, 2 y 3.

<sup>b</sup> No inferiores a la hormona folículoestimulante recombinante humana de control basándose en un análisis de intención de tratamiento de intervalo bilateral de confianza del 95 %.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Parámetros de eficacia secundaria. El estudio 22240 no estaba estructurado para demostrar las diferencias en este parámetro.

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

El estudio 21884 fue un estudio de fase III, de diseño aleatorizado, comparativo, multinacional y multicéntrico con enmascaramiento para el evaluador, realizado en mujeres infértiles ovulatorias sometidas a la estimulación folicular múltiple con tecnologías de reproducción asistida (TRA), después de una regulación por disminución de la función hipofisaria con un agonista de GnRH. Las pacientes se aleatorizaron para recibir Gonal-f® RFF (n=237), administrado subcutáneamente o a un factor de comparación de hormona folículoestimulante recombinante humana. La asignación aleatoria se estratificó según la técnica de inseminación (fertilización convencional *in vitro* [FIV] o inyección intracitoplasmática de espermatozoides [IICE]). Para evaluar la eficacia se usó la cifra media de oocitos fertilizados el día posterior a la inseminación. Las dosis iniciales de Gonal-f® RFF fueron de 150 UI por día para las pacientes menores de 35 años y de 225 UI para las pacientes de 35 años o más. La dosis máxima permitida para ambos grupos etarios era de 450 UI por día. En la Tabla 3 se detallan los resultados del tratamiento para Gonal-f® RFF.

**Tabla 3: Resultados del tratamiento en el grupo con tecnología de reproducción asistida**

<b>Estudio 21884</b>	<b>Gonal-f® RFF valor (n)</b>
Cantidad media de ovocitos 2PN por paciente	6.3 (237) <sup>a</sup>
Cantidad media de ovocitos 2PN por paciente que recibió FIV	6.1 (88) <sup>b</sup>
Cantidad media de ovocitos 2PN por paciente que recibió IICE	6.5 (132) <sup>b</sup>
Tasa de embarazos clínicos <sup>c</sup> por intento	33.5 % (218) <sup>d</sup>
Tasa de embarazos clínicos <sup>c</sup> por transferencia de embriones	35.8 % (204) <sup>d</sup>
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	9.7 [3-21] (230) <sup>d</sup>

<sup>a</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>b</sup> El estudio 21884 no estaba estructurado para demostrar las diferencias en subgrupos.

<sup>c</sup> Un embarazo clínico se definió como un embarazo para el cual se visualizó un saco fetal (con o sin actividad cardíaca) mediante ecografía en el día 35-42 tras la administración de hCG.

<sup>d</sup> Parámetros de eficacia secundaria. El estudio 21884 no estaba estructurado para demostrar las diferencias en este parámetro.

## **INDICACIONES Y USO**

Gonal-f® RFF (folitropina alfa para inyección) está indicado para la inducción de la ovulación y el embarazo en pacientes infértiles oligoanovulatorias en las cuales la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria. Gonal-f® RFF 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® RFF, 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® RFF 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® RFF.
5. En la evaluación inicial, debe incluirse una evaluación del potencial de fertilidad del compañero.

### **CONTRAINDICACIONES**

Gonal-f® RFF (folitropina alfa para inyección) está contraindicado en mujeres 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,
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® RFF (folitropina alfa para inyección) debe ser utilizado únicamente por médicos que estén bien familiarizados con problemas de infertilidad y su tratamiento. Gonal-f® RFF 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® RFF 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® RFF, 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 6 de 83 (7.2 %) mujeres tratadas con Gonal-f® RFF en el estudio 22240 (inducción ovulatoria). Ninguno de los casos se clasificó como grave. En el estudio 21884 (TRA), el SHO se produjo en 11 de 237 mujeres (4.6 %) tratadas con Gonal-f® RFF. Uno de los casos (0.42 %) se clasificó como grave. 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 con gonadotropinas, incluido Gonal-f® RFF. 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® RFF. En el estudio 22240 con mujeres que recibieron Gonal-f® RFF durante tres ciclos terapéuticos, el 20 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples. En el estudio 21884, el 35.1 % de los nacimientos vivos fueron partos múltiples de mujeres que recibieron Gonal-f® RFF. La tasa de partos múltiples depende de la cantidad de embriones transferidos. 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® RFF (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® RFF, 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**”).

Consulte el apartado **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** para ver las “INSTRUCCIONES PARA PACIENTES PARA EL USO DE GONAL-F® RFF”.

**Análisis de laboratorio:** En la mayoría de los casos, el tratamiento de mujeres con Gonal-f® RFF 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® RFF. Sin embargo, la folitropina alfa no demostró actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su potencial toxicidad genética, por ejemplo en pruebas de mutación de células bacterianas y de mamíferos, una prueba de aberraciones cromosómicas y una prueba de micronúcleos.

Se ha informado 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® RFF, 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

Se evaluó la seguridad de Gonal-f® RFF en dos estudios clínicos (uno de inducción ovulatoria [n=83] y uno de TRA [n=237]).

En la Tabla 4 se detallan los eventos adversos (independientemente de la evaluación de causalidad) que se produjeron en al menos el 2.0 % de las pacientes del estudio 22240 (inducción ovulatoria).

**Tabla 4: Perfil de seguridad en el estudio 22240 de inducción ovulatoria**

<b>Sistema orgánico</b> Término preferente	<b>Pacientes tratadas con Gonal-f® RFF (%) que presentaron eventos</b> <b>Ciclos de tratamiento = 176*</b> <b>n=83†</b>
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	
Dolor de cabeza	22 (26.5 %)
Mareos	2 (2.4 %)
Migraña	3 (3.6 %)
<b>Sistema digestivo</b>	
Dolor abdominal	10 (12.0 %)
Náuseas	3 (3.6 %)
Flatulencia	3 (3.6 %)
Diarrea	3 (3.6 %)
Dolor de muelas	3 (3.6 %)
Dispepsia	2 (2.4 %)
Constipación	2 (2.4 %)
Estomatitis ulcerosa	2 (2.4 %)
<b>Neoplasia</b>	
Quiste ovárico	3 (3.6 %)
<b>Reproductivo, femenino</b>	
Hiperestimulación ovárica	6 (7.2 %)
Dolor mamario (mujeres)	5 (6.0 %)
Hemorragia vaginal	5 (6.0 %)
Dolor en la zona pélvica	2 (2.4 %)
Hemorragia uterina	2 (2.4 %)

<b>Sistema respiratorio</b>	
Sinusitis	5 (6.0 %)
Faringitis	6 (7.2 %)
Rinitis	6 (7.2 %)
Tos	2 (2.4 %)
<b>Lugar de la aplicación</b>	
Dolor en el lugar de la inyección	4 (4.8 %)
Inflamación en el lugar de la inyección	2 (2.4 %)
<b>Cuerpo entero - General</b>	
Dolor de espalda	3 (3.6 %)
Dolor	2 (2.4 %)
Fiebre	2 (2.4 %)
Sofocos	2 (2.4 %)
Malestar general	2 (2.4 %)
<b>Piel y anejos cutáneos</b>	
Acné	3 (3.6 %)
<b>Aparato urinario</b>	
Micción frecuente	2 (2.4 %)
Cistitis	2 (2.4 %)
<b>Mecanismo de resistencia</b>	
Infección viral	2 (2.4 %)

\* hasta 3 ciclos de tratamiento

† total de pacientes tratadas con Gonal-f® RFF

El dolor de cabeza se produjo en más del 20 % de las pacientes tratadas con Gonal-f® RFF en este estudio.

En la Tabla 5 se detallan los eventos adversos (independientemente de la evaluación de causalidad) que se produjeron en al menos el 2.0 % de las pacientes del estudio 21884 (TRA).

**Tabla 5: Perfil de seguridad en el estudio 21884 con tecnologías de reproducción asistida**

<b>Sistema orgánico</b> Término preferente	<b>Pacientes tratadas con Gonal-f® RFF (%) que presentaron eventos n=237<sup>†</sup></b>
<b>Sistema digestivo</b>	
Dolor abdominal	55 (23.2 %)
Náuseas	19 (8.0 %)
<b>Cuerpo entero - General</b>	
Distensión abdominal	33 (13.9 %)
Dolor	7 (3.0 %)
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	
Dolor de cabeza	44 (18.6 %)
Mareos	5 (2.1 %)
<b>Trastornos del lugar de la aplicación</b>	
Moretones en el lugar de la inyección	23 (9.7 %)
Dolor en el lugar de la inyección	13 (5.5 %)
Inflamación en el lugar de la inyección	10 (4.2 %)
Reacción en el lugar de la inyección	10 (4.2 %)
Edema en el lugar de la aplicación	6 (2.5 %)
<b>Reproductivo, femenino</b>	
Hiperestimulación ovárica	11 (4.6 %)
Hemorragia intermenstrual	9 (3.8 %)

<sup>†</sup>total de pacientes tratadas con Gonal-f® RFF

El dolor de cabeza y la distensión abdominal se presentaron en más del 10 % de las pacientes, mientras que el dolor abdominal se presentó en más del 20 % de las pacientes.

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.

No existen indicaciones de que el uso de las gonadotropinas durante la aplicación de TRA esté relacionado con un riesgo mayor de malformaciones congénitas.

Anteriormente, se han informado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Gonal-f® RFF:

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.

### **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® RFF 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 ni la frecuencia ni una relación causal con Gonal-f® RFF.

**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® RFF (folitropina alfa para inyección).

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Cada vial de dosis única de Gonal-f® RFF permite administrar 75 UI de folitropina alfa.

### Dosificación:

**Pacientes infértiles con oligoanovulación:** La dosis de Gonal-f® RFF (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® RFF pueden llegar hasta 300 UI por día en función de la respuesta de cada paciente. Gonal-f® RFF 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® RFF 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, después de la última dosis de Gonal-f® RFF. No debe administrarse gonadotropina coriónica si el estradiol sérico es superior a los 2,000 pg/mL. Si los ovarios experimentan un agrandamiento anormal o la paciente presenta dolor abdominal, debe suspenderse el tratamiento con Gonal-f® RFF, no debe administrarse hCG y debe informarse a la paciente que no debe mantener relaciones sexuales. De esa manera, es posible disminuir el riesgo de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica 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, debe administrarse hCG después de la última dosis de Gonal-f® RFF 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 progesterona. 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® RFF.

**Tecnologías de reproducción asistida:** Al igual que en el tratamiento de pacientes infértiles oligoanovulatorias, la dosis de Gonal-f® RFF necesaria para estimular el desarrollo folicular debe adaptarse a cada paciente. Si se utilizan tecnologías de reproducción asistida, el tratamiento con Gonal-f® RFF 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 menores de 35 años sometidas a TRA, y cuya concentración de gonadotropina endógena esté suprimida, el tratamiento con Gonal-f® RFF debe iniciarse a una dosis de 150 UI por día. En las pacientes mayores de 35 años cuya concentración de gonadotropina endógena esté suprimida, el tratamiento con Gonal-f® RFF 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 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),



## Administración:

Disuelva el contenido de uno o más viales de dosis única de Gonal-f® RFF en 1.0 mL de agua estéril para inyección, USP (la concentración no debe superar 450 UI/mL) y APLÍQUESE LA INYECCIÓN POR VÍA SUBCUTÁNEA de inmediato. Todo el material reconstituido que no se use debe desecharse.

## INSTRUCCIONES DE USO DE GONAL-F® RFF PARA PACIENTES

### Paso 1: Mezcla (reconstitución) del vial con Gonal-f® RFF



1. Lávese las manos con agua y jabón.
2. Prepare una superficie limpia y plana para mezclar los viales de Gonal-f® RFF. Tenga a mano paños embebidos en alcohol sobre la superficie.
3. Con el pulgar, retire la tapa de plástico del/de los vial/es de Gonal-f® RFF.
4. Limpie la parte superior del tapón del vial con un paño embebido en alcohol.
5. Quite la envoltura de la aguja rosada 18G de 1-1/2" para mezclar.
6. Quite con cuidado el protector de la aguja de la jeringa precargada identificada como "agua estéril para inyección, USP". Enrosque la aguja para mezclar en la jeringa precargada hasta que quede firme y quite el protector de la aguja.
7. Coloque la aguja de la jeringa 18G de 1-1/2" con agua en posición recta y vertical en el círculo central marcado del tapón de goma del vial con polvo Gonal-f® RFF. Mantenga la aguja 18G de 1-1/2" en un ángulo de 90° sobre el tapón de goma 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.
8. Deje la aguja 18G de 1-1/2" y la jeringa en el vial. Gire suavemente la ampolla entre los dedos hasta que se disuelva el polvo. No agite el vial. Si se forman burbujas, espere unos momentos hasta que se disuelvan. El fármaco líquido debe ser transparente.



9. Extraiga todo el contenido del vial a la jeringa. Si es necesario, invierta el vial y retire la aguja 18G de 1-1/2" hasta donde sea necesario para extraer todo el contenido del vial. Quite del vial la aguja 18G de 1-1/2" y la jeringa que contiene la solución.



10. Si se debe disolver más de un vial de medicamento en polvo, repita los pasos 3, 4 y 7 a 9. Debe usar un nuevo paño embebido en alcohol para limpiar cada vial. Utilice la misma aguja 18G de 1-1/2" y la misma jeringa, que ahora contiene la solución reconstituida, para reconstituir el/los vial/es adicional/es. (Deseche las otras jeringas de agua para inyección que no haya utilizado).

11. Tire suavemente el émbolo hacia atrás para dejar un pequeño espacio de aire. Con cuidado, vuelva a tapar la aguja. Desenrosque la aguja para mezclar de la jeringa y deséchela de forma segura.

## **Paso 2: Determinación de la dosis en la jeringa para inyección**

Su médico le indicará que se administre una dosis específica de Gonal-f® RFF.

## **Paso 3: Preparación de la dosis**

12. Quite la envoltura de la aguja roja 29G de 1/2" para inyección. Enrosque la aguja para inyección en la jeringa y quite el protector de la aguja.

13. Invierta la jeringa con la aguja 29G de 1/2" para inyección apuntando hacia arriba, golpee suavemente la jeringa y presione el émbolo hasta expulsar todas las burbujas de aire. Es posible que tenga que repetir este paso si no salen todas las burbujas de aire. Empuje suavemente el émbolo hasta que salga una gota de líquido por la punta de la aguja.



14. Vuelva a tapar la aguja 29G de 1/2" para inyección mientras prepara el lugar de la inyección. Con cuidado, apoye la aguja sobre una superficie plana y limpia. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie.

Ahora está lista para colocarse la inyección.

#### **Paso 4: Inyección de la dosis**

Su médico, el personal de enfermería o el farmacéutico deben indicarle cómo aplicarse la inyección. Inyéctese la dosis recetada según se le haya indicado. Los lugares de inyección habituales son la piel en la zona del estómago, la parte superior del brazo o la parte superior de la pierna. Cambie el lugar de inyección todos los días para minimizar las molestias.



15. Debe desechar todas las agujas en un recipiente para agujas adecuado según le indique 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® RFF (folitropina alfa para inyección) se suministra en forma estéril y liofilizada en viales de dosis única que contienen 82 UI con diluyente (agua estéril para inyección, USP) en una jeringa precargada. Después de reconstituir el medicamento con el diluyente según las instrucciones, cada vial permite administrar una dosis de 75 UI.

Los viales de medicamento liofilizado pueden almacenarse refrigerados o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C o entre 36 °F y 77 °F). Protéjalo de la luz. Use el medicamento de inmediato luego de la reconstitución. Deseche el material que no haya usado.

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

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

Se ofrecen las siguientes combinaciones de envases:

1 vial de 75 UI de Gonal-f® RFF y 1 jeringa precargada con 1 mL de agua estéril para inyección, USP;  
1 aguja de reconstitución (calibre 18), 1 aguja de administración (calibre 29), NDC 44087-9005-1;  
10 viales de 75 UI de Gonal-f® RFF y 10 jeringas precargadas con 1 mL de agua estéril para  
inyección, USP; 10 agujas de reconstitución (calibre 18), 10 agujas de administración (calibre 29),  
NDC 44087-9005-6

***Venta exclusiva bajo receta***

Fabricado para:

EMD Serono, INC.

Rockland, MA 02370 EE. UU.

Revisado: mayo de 2018