



300 UI/0,5 ml (22 microgramos/0,5 mL)  
450 UI/0,75 ml (33 microgramos/0,75 mL)  
900 UI/1,5 ml (66 microgramos/1,5 mL)

## Follitropin alfa

### Solución Inyectable

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Folitropina alfa\* ..... 600 UI/mL (equivalente a 44 microgramos/mL).

\*La Folitropina alfa es la hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Cada cartucho prellenado contiene ..... 300 UI (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 mL (\*)

(\*) Folitropina alfa (22,23 µg). El peso de llenado por cartucho es 0,68 g para asegurar la administración de una cantidad nominal de 300 UI (22 µg) por 0,5 mL.

Excipientes: poloxámero 188, sacarosa, metionina, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico y agua para inyección.

Cada cartucho prellenado contiene ..... 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 mL (\*\*)

(\*\*) Folitropina alfa (33,34 µg). El peso de llenado por cartucho es 0,93 g para asegurar la administración de una cantidad nominal de 450 UI (33 µg) por 0,75 mL.

Excipientes: poloxámero 188, sacarosa, metionina, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico y agua para inyección.

Cada cartucho prellenado contiene ..... 900 UI (equivalente a 66 microgramos) en 1,5 mL (\*\*\*)

(\*\*\*) Folitropina alfa (66,69 µg). El peso de llenado por cartucho es 1,68 g para asegurar la administración de una cantidad nominal de 900 UI (66 µg) por 1,5 mL.

Excipientes: poloxámero 188, sacarosa, metionina, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, m-cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico y agua para inyección.

#### DATOS CLÍNICOS

##### Indicaciones terapéuticas

###### En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

### En varones adultos

- GONAL-f® está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

### **Posología y forma de administración**

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Hay que proporcionar a los pacientes el número adecuado de cartuchos prellenados en inyector para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

### Posología

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja cumplir con las dosis de inicios recomendadas, que se indican a continuación. Estudios clínicos comparativos han demostrado que de media los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. (Ver sección Propiedades farmacodinámicas)

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f®.

### Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG (ver la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

### Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida (TRA)

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f<sup>®</sup>, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f<sup>®</sup> se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 -225 UI de GONAL-f<sup>®</sup> durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

#### Mujeres con anovulación debida a un déficit grave de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f<sup>®</sup> asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f<sup>®</sup> debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 -75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, a 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f<sup>®</sup> y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar IIU.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

#### Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f<sup>®</sup> debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

#### Poblaciones especiales

##### Población de edad avanzada

El uso de GONAL-f<sup>®</sup> en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f<sup>®</sup> en los pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia renal o hepática

No se han establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de GONAL-f<sup>®</sup> en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Población pediátrica

El uso de GONAL-f® en la población pediátrica no es relevante.

### Forma de administración

GONAL-f® está indicado para uso por vía subcutánea. La inyección debe administrarse todos los días a la misma hora. La primera inyección de GONAL-f® debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f® sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que GONAL-f® en inyector con cartucho multidosis está pensado para varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación multidosis.

Para consultar las instrucciones de la administración con el cartucho prellenado en inyector, ver sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones” y las “Instrucciones de uso”.

Consultar con su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización GONAL-f® solución inyectable en cartucho prellenado en inyector

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidas en la sección composición cualitativa y cuantitativa.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f® no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Recomendaciones generales

GONAL-f® es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre pacientes, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

#### Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

### Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien por las TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f® recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f® cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f®/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f®/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

### Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de  $\geq 14$  mm de diámetro en la anovulación;  $\geq 20$  folículos de  $\geq 12$  mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones Posología y forma de administración y reacciones adversas). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o  $\geq 40$  folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima

intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las TRA, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

#### Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

#### Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

#### Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

#### Acontecimientos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

#### Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG. GONAL-f® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermioigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación

de la respuesta.

#### Contenido de sodio

GONAL-f® contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con GONAL-f®.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección datos preclínicos sobre seguridad).

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de GONAL-f®.

##### Lactancia

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia.

##### Fertilidad

GONAL-f® está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección Indicaciones terapéuticas)

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se espera que la influencia de GONAL-f® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

#### **Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En casos muy raros puede producirse tromboembolismo, (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### Lista de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )  
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )  
Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )  
Muy raras ( $< 1/10.000$ )

#### Tratamiento en mujeres

##### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

##### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

##### Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

##### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

##### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

#### Tratamiento en varones

##### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

##### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)



### Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a la Autoridad Sanitaria o al siguiente email: [farmacovigilancia-peru@merckgroup.com](mailto:farmacovigilancia-peru@merckgroup.com)

### **Sobredosis**

Los efectos de una sobredosis de GONAL-f® son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas, código ATC: G03GA05.

En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con GONAL-f® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

### Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f® se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

En las TRA, GONAL-f®, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f® con la FSH urinaria en TRA).

	<b>GONAL-f® (n = 130)</b>	<b>FSH urinaria (n = 116)</b>
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas (p < 0,05) para todos los criterios listados.

### Eficacia clínica y seguridad en varones

En varones con déficit de FSH, GONAL-f® administrado concomitantemente con hCG durante al menos 4 meses induce la espermatogénesis.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La semivida de distribución es de unas 2 horas y la semivida de eliminación, de alrededor de 1 día. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución es de 10 l y el aclaramiento total, de 0,6 l/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3-4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa ( $\geq 40$  UI/kg/día) durante largos períodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas ( $\geq 5$  UI/kg/día) de folitropina alfa produjo un descenso en el número de fetos viables, aunque no tuvo efectos teratógenos, así como distocia similar a la observada con la hormona Gonadotropina Menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, puesto que GONAL-f® no está indicado en el embarazo, estos datos tienen escasa relevancia clínica.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Lista de excipientes**

Poloxámero 188

Sacarosa

Metionina

Fosfato monosódico monohidrato

Fosfato disódico dihidrato

M-cresol

Ácido fosfórico concentrado

Hidróxido sódico

Agua para inyección.

### **Incompatibilidades**

No aplica.

### **Período de validez**

2 años.

Una vez abierto, el medicamento puede conservarse durante un periodo máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25°C. El paciente debe anotar el día del primer uso en el cartucho prellenado en inyector de GONAL-f®.

### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede extraerse de la refrigeración, sin refrigerar de nuevo, hasta un máximo de 3 meses a temperatura igual o inferior a 25°C. El producto debe desecharse si después de 3 meses no se ha utilizado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **Naturaleza y contenido del envase**

#### GONAL-f ® 300 IU/0,5 ml (22 microgramos/0,5 mL)

Caja de cartulina con un blister de tereftalato de polietileno - glicol (PET-G), conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 5 agujas estériles 29G x 1/2 " (0.33 x 12 mm), caja de cartulina con un blister de tereftalato de polietileno- glicol (PET-G), conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 8 agujas esteriles 29G x 1/2" (0.33 x 12 mm).

#### GONAL-f ® 450 IU/0,75 ml (33 microgramos/0,75 mL)

Caja de cartulina con un blister de tereftalato de polietileno - glicol (PET-G) conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 7 agujas estériles 29 G x 1/2 " (0.33 mm x 12 mm), caja de cartulina con un blister de tereftalato de polietileno - glicol (PET - G) conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 12 agujas estériles 29 G x 1/2 " (0.33 mm x 12 mm).

#### GONAL-f ® 900 IU/1,5 ml (66 microgramos/1,5 mL)

Caja de cartulina con un blister de tereftalato de polietileno -glicol (PET-G), conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 14 agujas estériles 29 G x 1/2"(0.33 x 12 mm), caja de cartulina con un blister de tereftalato de polietileno -glicol (PET-G), conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 20 agujas estériles 29 G x 1/2 "(0.33 x 12 mm).

Puede que solamente sean comercializados algunos tamaños de envases.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ver las "Instrucciones de uso" que viene en el envase.

La solución no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

Cualquier porción de la solución no utilizada se debe desechar no más tarde de 28 días tras la primera apertura.

GONAL-f® 300 IU/0,5 ml (22 microgramos /0,5 ml), GONAL-f® 450 IU/0.75 ml (33 microgramos/0.75 ml) y GONAL-f® 900 IU/1,5 ml (66 microgramos /1,5 ml) solución inyectable en cartucho prellenado en inyector no está diseñado para permitir la extracción del cartucho.

Las agujas utilizadas se deben desechar inmediatamente tras la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **Fabricado por:**

Merck Serono S.p.A., Italia.

### **Acondicionado por:**

Ares Trading Uruguay S.A. (A.T.U.S.A.), Uruguay

### **Importa y distribuye en: Perú:**

Merck Peruana S.A.

**Fecha de última actualización del texto:**  
Diciembre 2019