



300 UI/0,48 ml  
450 UI/0,72 ml  
900 UI/1,44 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) de folitropina alfa en 0,48 mL(\*)

(\*) El peso de llenado por cartucho es 0,68 g para asegurar la administración de una cantidad nominal de 300 UI por 0,48 mL.

Cada cartucho prellenado contiene 450 UI (equivalente a 33 microgramos) de folitropina alfa en 0,72 mL(\*\*)

(\*\*) El peso de llenado por cartucho es 0,93 g para asegurar la administración de una cantidad nominal de 450 UI por 0,72 mL.

Cada cartucho prellenado contiene 900 UI (equivalente a 66 microgramos) de folitropina alfa en 1,44 mL (\*\*\*)

(\*\*\*) El peso de llenado por cartucho es 1,68 g para asegurar la administración de una cantidad nominal de 900 UI por 1,44 mL.

#### 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), está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

##### En varones adultos

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

#### Dosis y forma de administración

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

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

### Dosis

La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada. Se aconseja cumplir con las dosis de inicio recomendadas, indicadas a continuación.

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® se puede administrar mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación, el tratamiento se debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

En los ensayos de registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75 a 150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

### *Dosis de inicio*

La dosis de inicio se puede ajustar de forma escalonada (a) por debajo de 75 UI al día si se prevé una respuesta ovárica excesiva en cuanto al número de folículos en función del perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica) o (b) por encima de 75 y hasta un máximo de 150 UI al día si se prevé una respuesta ovárica baja.

Se debe monitorizar estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos.

### *Ajustes de la dosis*

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento debe evaluarse y manejarse conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 225 UI de FSH.

Se debe interrumpir el tratamiento y no administrar hCG si el médico evalúa que se ha obtenido una respuesta ovárica excesiva, (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

### *Maduración folicular final*

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 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, se puede practicar inseminación intrauterina.

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

En los ensayos de registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consistió en la administración de 150 a 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 o 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis de inicio se suele individualizar según las características clínicas de la paciente, tales como marcadores de reserva ovárica, edad y el índice de masa corporal y, si procede, según la respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

#### *Dosis de inicio*

Si se prevé una respuesta ovárica baja, la dosis de inicio se puede ajustarse de forma escalonada hasta un máximo de 450 UI al día. Por el contrario, si se prevé una respuesta ovárica excesiva, se puede reducir la dosis de inicio por debajo de 150 UI.

Se debe seguir monitorizando estrechamente la respuesta de la paciente midiendo el tamaño y el número de los folículos mediante una ecografía y/o la secreción de estrógenos hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f® se puede administrar solo o, para evitar la luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

#### *Ajustes de la dosis*

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica baja o excesiva), la continuación de ese ciclo de tratamiento se debe evaluar y manejar conforme a la práctica habitual del médico. En casos de respuesta baja, la dosis diaria no debe ser superior a 450 UI de FSH.

#### *Maduración folicular final*

Cuando se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 a 48 horas de la última inyección de GONALf, se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

### Mujeres con déficit grave de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH) es fomentar el desarrollo folicular, seguido de la maduración final tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene 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 a 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 se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 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 rhCG, o de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, 24 a 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® 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 inseminación intrauterina u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida, a criterio del médico en función del caso clínico.

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 (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Varones con hipogonadismo hipogonadotrofo

GONAL-f® 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

##### Pacientes de edad avanzada

No existe un uso específico de GONAL-f® en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GONAL-f® en los pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia renal o hepática

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

##### Población pediátrica

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

#### 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® cartucho prellenado en inyector 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 precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones y las "Instrucciones de uso".

#### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- 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**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 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 GONALf 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 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 a 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 SHO son una edad joven, una masa corporal magra, el síndrome del ovario poliquístico, dosis más altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y un número alto de ovocitos recuperados en ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver dosis 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, 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 técnicas de reproducción asistida, 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 tubéutica 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 síndrome de hiperestimulación ovárica, 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 espermigramas 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 de sodio (23 mg) 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 datos preclínicos sobre seguridad). En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogéno de GONAL-f®.

#### Lactancia

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia.

#### Fertilidad

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

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

La influencia de GONAL-f® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es 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 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 advertencias y precauciones especiales de empleo).

En muy raras ocasiones se puede producir tromboembolismo (ver 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 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

Se desconocen los efectos de una sobredosis de GONAL-f®; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se segregan en la hipófisis anterior en respuesta a la GnRH y desempeñan un papel complementario en el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la acción de la LH está implicada en el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la maduración.

#### Efectos farmacodinámicos

Los niveles de inhibina y de estradiol (E2) aumentan tras la administración de r-hFSH, con la consiguiente inducción del desarrollo folicular. El aumento de los niveles séricos de inhibina es rápido y puede observarse ya en el tercer día de administración de r-hFSH, mientras que los niveles de E2 tardan más y su aumento se observa solamente a partir del cuarto día de tratamiento. El volumen folicular total empieza a aumentar al cabo de alrededor de 4 a 5 días de administración diaria de r-hFSH y, dependiendo de la respuesta de la paciente, el efecto máximo se alcanza unos 10 días después del inicio de la administración de r-hFSH.

#### 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 técnicas de reproducción asistida, 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 técnicas de reproducción asistida)

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
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**

No existe interacción farmacocinética entre la folitropina alfa y la lutropina alfa cuando se administran simultáneamente.

### Distribución

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 14 a 17 horas. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución se encuentra en un intervalo de 9 a 11 l.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es del 66 % y la semivida de eliminación aparente se encuentra en un intervalo de 24 a 59 horas. Se demostró la proporcionalidad con respecto a la dosis tras la administración subcutánea de hasta 900 UI. 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 a 4 días.

### Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y aproximadamente el 12 % de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

### **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 periodos 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

#### **Periodo de validez**

Una vez abierto, el medicamento debe conservarse entre 2°C y 25°C durante un periodo máximo de 28 días. El paciente debe anotar el día del primer uso en el cartucho prellenado en inyector de GONAL-f®.

### **Precauciones especiales de conservación**

Consérvase en refrigeración entre 2° y 8°C. No se congele.

Antes de la apertura y dentro de su periodo de validez, el medicamento puede conservarse fuera de refrigeración a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un periodo único máximo de 3 meses. El producto debe desecharse si en estos 3 meses no se ha utilizado.

Conservar el capuchón colocado en el cartucho prellenado en inyector para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación en uso, ver periodo de validez.

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

#### GONAL-f® 300 IU/0,48 ml (22 microgramos/0,48 mL)

Caja de cartulina conteniendo una bandeja de cartón, con 01 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 5 agujas estériles 29G x 1/2 " (0.33 x 12 mm).

Caja de cartulina conteniendo una bandeja de cartón, con 01 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 8 agujas estériles 29G x 1/2" (0.33 x 12 mm).

#### GONAL-f® 450 IU/0,72 ml (33 microgramos/0,72 mL)

Caja de cartulina conteniendo una bandeja de cartón, con 01 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 8 agujas estériles 29G x 1/2 " (0.33 x 12 mm).

Caja de cartulina conteniendo una bandeja de cartón, con 01 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 12 agujas estériles 29G x 1/2" (0.33 x 12 mm).

#### GONAL-f® 900 IU/1,44 ml (66 microgramos/1,44 mL)

Presentación:

Caja de cartulina conteniendo una bandeja de cartón, con 01 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 14 agujas estériles 29G x 1/2 " (0.33 x 12 mm).

Caja de cartulina conteniendo una bandeja de cartón, con 01 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro en inyector + 20 agujas estériles 29G 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".

Antes de la administración por vía subcutánea y si el cartucho prellenado en inyector se guarda en refrigeración, se debe dejar que el cartucho prellenado en inyector se asiente a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la inyección para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente. No se debe calentar el cartucho prellenado en inyector utilizando un microondas ni ningún otro elemento calefactor.

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/0,48 ml (22 microgramos /0,48 ml), GONAL-f® 450 IU/0.72 ml (33 microgramos/0.72 ml) y GONAL-f® 900 IU/1,44 ml (66 microgramos /1,44 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.



**FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

CCDS 6.0 del 15 de septiembre del 2023

**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.