

Técnicas de reproducción asistida: Al igual que en el tratamiento de las pacientes con infertilidad oligoanovulatoria, la dosis de Gonal-f® RFF administrada para estimular el desarrollo del folículo se debe personalizar para cada paciente. Para las técnicas de reproducción asistida, el tratamiento con Gonal-f® RFF se debe iniciar en la fase folicular temprana (día 2 ó 3 del ciclo) con una dosis de 150 UI al día, hasta lograr un desarrollo folicular suficiente. En la mayoría de los casos, el tratamiento no debe exceder los 10 días. En pacientes de menos de 35 años tratadas con técnicas de reproducción asistida, en quienes la cantidad de gonadotropina endógena está inhibida, la dosis inicial de Gonal-f® RFF debe ser de 150 UI al día. En pacientes de 35 años o más, en quienes la cantidad de gonadotropina endógena está inhibida, la dosis inicial de Gonal-f® RFF debe ser de 225 UI al día. El tratamiento se debe continuar hasta que por medio de ecografías y la medición de la cantidad de estradiol sérico se determine que existe un desarrollo folicular adecuado. Se puede considerar ajustar la dosis después de 5 días sobre la base de la respuesta de cada paciente; la frecuencia del ajuste subsiguiente de la dosificación no debe ser superior a 3 ó 5 días y de no más de 75-150 UI adicionales en cada ajuste. No se recomienda administrar dosis mayores de 450 UI al día. Cuando el desarrollo folicular sea evidente, se debe administrar hCG para inducir la maduración folicular como preparación para la recuperación de ovocitos. Se debe suspender la administración de hCG si los ovarios presentan un agrandamiento anómalo en el último día del tratamiento. Esto debería reducir el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Administración:

Disuelva el contenido de uno o más viales de uso único de Gonal-f® RFF en 1,0 ml de solución estéril inyectable, USP (la concentración no debe ser superior a 450 UI/ml), y adminístrelo por vía subcutánea inmediatamente. Cualquier material sobrante debe ser desechado.

INSTRUCCIONES PARA PACIENTES SOBRE CÓMO USAR GONAL-F® RFF

Paso 1: Mezcle (disuelva) el contenido del vial de Gonal-f® RFF

- Lávese las manos con agua y jabón.
- Prepare una superficie plana y limpia para mezclar los viales de Gonal-f® RFF. Coloque toallitas empapadas con alcohol al alcance sobre la superficie plana.

- Con el pulgar, quite la tapa plástica del vial o los viales de Gonal-f® RFF.

- Limpie la parte superior del tapón del vial con una toallita empapada con alcohol.

- Quite el envoltorio de la aguja rosa para mezclar, calibre 18, de 1 ½ pulgada.

- Con cuidado, quite la tapa protectora de la jeringa prellenada que tiene la etiqueta **“Solución estéril inyectable, USP”**. Gire la aguja para mezclar en la jeringa prellenada hasta que quede asegurada y quite la tapa de la aguja.

- Coloque la aguja calibre 18, de 1 ½ pulgada, de la jeringa con la solución en posición derecha y vertical sobre el centro marcado del tapón de goma del vial con el polvo de Gonal-f® RFF. Mantenga la aguja a un ángulo de 90° del tapón de goma mientras la introduce a través del centro marcado; de lo contrario, será difícil presionar el émbolo. Lentamente, inyecte la solución en el vial presionando el émbolo de la jeringa.

- Deje la aguja calibre 18, de 1 ½ pulgada, y la jeringa en el vial. Suavemente, rote el vial entre los dedos hasta se disuelva el polvo. No agite el vial. Si se forman burbujas, espere unos minutos hasta que desaparezcan. El líquido del medicamento debe ser claro.

- Introduzca todo el contenido del vial en la jeringa. Si es necesario, invierta el vial y tire la aguja calibre 18, de 1 ½ pulgada, hacia atrás tanto como sea necesario para sacar todo el contenido del vial. Quite del vial la aguja calibre 18, de 1 ½ pulgada, y la jeringa que contiene la solución.

- Si debe disolver más de un vial del medicamento en polvo, repita los pasos 3, 4 y 7 a 9. Debe utilizar una nueva toallita empapada con alcohol para limpiar cada vial. Use la misma aguja y la misma jeringa que ahora contiene la solución para disolver cada vial adicional. (Deseche las jeringas con la solución inyectable sin usar).

- Suavemente, tire del émbolo hacia atrás para dejar un pequeño espacio con aire. Con cuidado, vuelva a tapar la aguja. Quite de la jeringa la aguja para mezclar y deséchela en forma segura.

Paso 2: Regule su dosis en la jeringa para inyección

Su médico le recetará una dosis determinada de Gonal-f® RFF.

Paso 3: Prepare la dosis

- Quite el envoltorio de la aguja para inyección gris calibre 27. Introduzca la aguja para inyección en la jeringa y quite la tapa de la aguja.

- Invierta la jeringa con la aguja para inyección calibre 27 de ½ pulgada apuntando hacia el techo, dele un golpe suave a la jeringa y empuje el émbolo hasta eliminar todas las burbujas de aire. Puede ser necesario repetir este paso sí no se eliminan todas las burbujas de aire. Presione ligeramente el émbolo hasta que salga una gota de líquido de la punta de la aguja.

- Vuelva a tapar la aguja para inyección calibre 27, de ½ pulgada, mientras prepara el lugar donde aplicará la inyección. Con cuidado, coloque la jeringa sobre una superficie lisa y limpia. No toque la aguja ni permita que la aguja toque ninguna superficie.

Ya está lista para administrarse la inyección.

Paso 4: Inyéctese la dosis

Su médico, enfermero o farmacéutico deben explicarle cómo administrarse una inyección. Inyéctese la dosis recetada como se indica. Los lugares más frecuentes para aplicarse la inyección son la piel del abdomen, del brazo y del muslo. Elija un nuevo lugar todos los días para colocarse la inyección, para minimizar las molestias.

- Debe desechar todas agujas en un recipiente adecuado para es fin, como se lo indique su médico.

Los fármacos de administración parenteral deben revisarse visualmente para detectar la presencia de partículas y la posible decoloración antes de administrarlos.

PRESENTACIÓN

Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) se presenta en viales estériles con una única dosis de producto liofilizado, de 82 UI, con un diluyente (solución estéril inyectable, USP) en una jeringa prellenada. Después de su disolución como se describe, para la administración, con cada vial se obtiene una dosis de 75 UI.

Los viales del producto liofilizado deben conservarse refrigerados o a temperatura ambiente (2-25 °C/36-77 °F). Proteja el producto de la luz. Úselo inmediatamente después de la disolución. Deseche el material sobrante.

La solución estéril inyectable, USP, se proporciona en una jeringa prellenada. Se proporcionan agujas distintas para la disolución (calibre 18) y la administración (calibre 27).

Nota: La solución estéril inyectable de los viales de uso único no tiene agregada ninguna sustancia antimicrobiana o de ningún otro tipo. La solución estéril inyectable no sirve para la inyección intravascular si primero no se le agrega un soluto para volverla aproximadamente isotónica.

Las siguientes combinaciones están disponibles:

1 vial de Gonal-f® RFF con 75 UI, 1 jeringa prellenada con 1 ml de solución estéril inyectable, USP, 1 jeringa para la disolución (calibre 18) y 1 jeringa para la administración (calibre 27), NDC 44087-9005-1

10 viales de Gonal-f® RFF con 75 UI, 10 jeringas precargadas con 1 ml de solución estéril inyectable, USP, 10 jeringas para la disolución (calibre 18) y 10 jeringas para la administración (calibre 27), NDC 44087-9005-6

GONAL-f® RFF (folitropina alfa inyectable)

***preparado modificado para mujeres**
Para inyección subcutánea



DESCRIPCIÓN

Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) es un preparado de folitropina humana (FSH) producido por ingeniería genética, compuesto por dos glucoproteínas no idénticas unidas por enlaces no covalentes, conocidas como las subunidades α y β. Las subunidades α y β contienen 92 y 111 aminoácidos, respectivamente, y sus estructuras primaria y terciaria son idénticas a las de la folitropina humana. La FSH recombinada se produce en las células de ovario de hámster chino (CHO) modificadas genéticamente y cultivadas en biorreactores. Gracias a la purificación por medio de inmunocromatografía con una FSH que se une específicamente a los anticuerpos, se obtiene un preparado altamente purificado con una isoforma de FSH homogénea y una alta actividad específica. La actividad biológica de la folitropina alfa se calcula mediante la medición del aumento del peso de los ovarios en ratas hembra. La actividad biológica *in vivo* de la folitropina alfa se calibró según el Primer Estándar Internacional para la folitropina humana recombinada establecido en 1995 por el Comité Experto en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud. Gonal-f® RFF no tiene actividad de lutropina (LH). Según la información obtenida de pruebas fisicoquímicas y bioanálisis, la folitropina alfa y la folitropina beta, otro producto de folitropina recombinada, son idénticas.

Gonal-f® RFF es un producto liofilizado estéril para inyección subcutánea después de su disolución. Cada vial de uso único de Gonal-f® RFF contiene 82 UI (6 µg) de folitropina alfa para obtener 75 UI (5,5 µg), 30 mg de sacarosa, 1,11 mg de fosfato disódico dihidrato y 0,45 mg de fosfato monosódico monohidrato, 0,1 mg de metionina y 0,05 mg de polisorbato 20. Se puede utilizar ácido fosfórico o hidróxido de sodio antes de la liofilización para regular el pH. Los viales se disuelven con una solución estéril inyectable, USP.

Según las condiciones de conservación actuales, es posible que Gonal-f® RFF contenga hasta un 10% de folitropina alfa oxidada.

Clasificación terapéutica: Infertilidad

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) estimula el crecimiento folicular ovárico en las mujeres que no sufren insuficiencia ovárica primaria. La FSH, el principio activo de Gonal-f® RFF, es la principal responsable del reclutamiento y el desarrollo folicular. Para lograr la maduración final del folículo y la ovulación cuando no hay un incremento súbito de la LH endógena, se debe administrar gonadotropina coriónica humana (hCG) después de la administración de Gonal-f® RFF, cuando el seguimiento de la paciente demuestra que existe un desarrollo folicular suficiente. Las pacientes responden de distinta manera a la administración de FSH.

Farmacocinética

Se determinaron las propiedades farmacocinéticas de una única dosis de folitropina alfa tras la administración subcutánea de 300 UI de Gonal-f® RFF a 21 voluntarias sanas premenopáusicas reguladas por desensibilización pituitaria con un agonista de la GnRH. En la Tabla 1, se presentan las estadísticas descriptivas para los parámetros farmacocinéticos.

Población Dosis (UI)	Voluntarias sanas (n = 21) 300 UI SC en una dosis única	
	Media	% MC
AUC _{last} (UI·h/L)	884	20%
C _{max} (UI/L)	9,83	23%
t _{max} (h)	15,5	43%
t _{1/2} (h)	53	52%

Las abreviaciones son Cmax: concentración máxima (mayor que la inicial); t_{max}: tiempo de C_{max}; t_{1/2}: semivida de eliminación.

Absorción

La tasa de absorción de Gonal-f® RFF después de la administración subcutánea es más lenta que la tasa de eliminación. Por lo tanto, las propiedades farmacocinéticas de Gonal-f® RFF están limitadas por la tasa de absorción.

Distribución

No se ha determinado la distribución de la FSH en tejidos y órganos para Gonal-f® RFF.

Metabolismo y excreción

No se han realizado estudios en seres humanos sobre el metabolismo y la eliminación de la FSH después de la administración de Gonal-f® RFF.

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

Interacciones con otros medicamentos: No se han realizado estudios sobre las interacciones con otros medicamentos (consulte **PRECAUCIONES**).

Estudios clínicos:

La seguridad y la eficacia de Gonal-f® RFF se evaluaron en dos estudios clínicos: uno (Estudio 22240) para la inducción de la ovulación y otro (Estudio 21884) con técnicas de reproducción asistida (TRA).

Sólo Rx

Fabricado por: EMD SERONO, INC., Rockland, MA 02370 EE. UU.
Revisado: marzo de 2005



1. Inducción de la ovulación (IO):

El Estudio 22240 fue un estudio multicéntrico, multinacional, comparativo, aleatorizado, ciego para el evaluador y de fase 3 realizado con mujeres infértiles y oligoanovulatorias tratadas para inducir la ovulación. Las pacientes se asignaron al azar para recibir Gonal-f® RFF (n = 83), administrado por vía subcutánea, o un medicamento de comparación con FSH humana recombinada. Durante el estudio, se permitió el uso de agentes sensibilizantes a la insulina. La eficacia se evaluó por medio de la tasa media de ovulación en el primer ciclo de tratamiento. En la Tabla 2, se presenta la tasa de ovulación en el ciclo 1 (resultado principal) para Gonal-f® RFF. Además, esta tabla incluye los resultados secundarios acumulados del ciclo 1 al ciclo 3. El estudio 22240 no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar diferencias en estos resultados.

Estudio 22240	Gonal-f® RFF n = 83
Tasa de ovulación acumulada ^a	
Ciclo 1	72% ^b
Ciclo 2	89% ^d
Ciclo 3	92% ^d
Tasa de embarazos clínicos acumulada ^b	
Ciclo 1	28% ^d
Ciclo 2	41% ^d
Ciclo 3	45% ^d

^a Las tasas acumuladas se determinaron por paciente en los ciclos 1, 2 y 3.

^b No fue inferior al medicamento de comparación con FSH humana recombinada en un intervalo de confianza al 95% bilateral; análisis de la población con intención de tratamiento.

^c Los embarazos clínicos se definieron como embarazos durante los cuales se detectó por ecografía un saco fetal (con actividad cardíaca o sin ella) de 34 a 36 días después de la administración de hCG.

^d Parámetro secundario de valoración de la eficacia. El Estudio 22240 no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar diferencias en estos parámetros.

2. Técnicas de reproducción asistida (TRA):

El Estudio 21884 fue un estudio multicéntrico, multinacional, comparativo, aleatorizado, ciego para el evaluador y de fase 3 realizado con mujeres infértiles y ovulatorias tratadas para lograr la estimulación de múltiples folículos con técnicas de reproducción asistida (TRA) después de la desensibilización hipofisiaria con un agonista de la GnRH. Las pacientes se asignaron al azar para recibir Gonal-f® RFF (n = 237), administrado por vía subcutánea, o un medicamento de comparación con FSH humana recombinada. La asignación aleatoria se estratificó de acuerdo con la técnica de inseminación (fecundación in vitro convencional [IVF] en comparación con la inyección intracitoplasmática de esperma [ICSI]). La eficacia se evaluó según la cantidad media de ovocitos fecundados el día posterior a la inseminación. Las dosis iniciales de Gonal-f® RFF fueron de 150 UI al 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 fue de 450 UI al día. En la Tabla 3, se resumen los resultados del tratamiento con Gonal-f® RFF.

Estudio 21884	Gonal-f® RFF valor ⁽ⁿ⁾
Cantidad media de ovocitos 2 PN por paciente	6,3 (237) ^a
Cantidad media de ovocitos 2 PN por paciente tratada con IVF	6,1 (88) ^b
Cantidad media de ovocitos 2 PN por paciente tratada con ICSI	6,5 (132) ^b
Tasa de embarazos clínicos por intento	33,5% (218) ^d
Tasa de embarazos clínicos por embrión transferido	35,8% (204) ^d
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	9,7 [3-21] (230) ^d

^a No fue inferior al medicamento de comparación con FSH humana recombinada en un intervalo de confianza al 95% bilateral; análisis de la población con intención de tratamiento.

^b El Estudio 21884 no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar diferencias entre los subgrupos.

^c Los embarazos clínicos se definieron como embarazos durante los cuales se detectó por ecografía un saco fetal (con actividad cardíaca o sin ella) de 35 a 42 días después de la administración de hCG.

^d Parámetro secundario de valoración de la eficacia. El Estudio 21884 no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar diferencias en estos parámetros.

INDICACIONES Y USO

Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) se recomienda para la inducción de la ovulación y el embarazo en pacientes infértiles y oligoanovulatorias en quienes la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria. Gonal-f® RFF también se recomienda para el desarrollo de múltiples folículos en las pacientes ovulatorias que participan de un programa con técnicas de reproducción asistida (ART).

Selección de pacientes:

- Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-f® RFF, se debe realizar un examen ginecológico y endocrino minucioso. Se debe incluir una evaluación de la anatomía pélvica. Las pacientes con obstrucción tubárica deben recibir Gonal-f® RFF solamente si forman parte de un programa de fecundación in vitro.
- Se debe determinar la cantidad de gonadotropinas para descartar una insuficiencia ovárica primaria.
- Se debe realizar una evaluación adecuada para descartar un embarazo.
- Las pacientes en la última etapa de la edad fecunda son más propensas a contraer un carcinoma de endometrio y a sufrir una mayor incidencia de trastornos anovulatorios. Se recomienda realizar siempre un diagnóstico minucioso en pacientes que presenten metrorragia anómala u otros signos de anomalías del endometrio antes de comenzar un tratamiento con Gonal-f® RFF.
- La evaluación inicial debe incluir un estudio de la capacidad fértil de la pareja de la paciente.

CONTRAINDICACIONES

Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) está contraindicado en mujeres que presentan:

- Hipersensibilidad previa a los preparados de FSH recombinada o a uno de sus excipientes.
- Grandes cantidades de FSH que indican una insuficiencia gonadal primaria.
- Disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada.
- Tumores del aparato genital y otros órganos genitales dependientes de las hormonas sexuales.

5. Una lesión endocraneal orgánica, como un tumor hipofisario.

6. Metrorragia anómala de origen indefinido (consulte “Selección de pacientes”).

7. Quiste o agrandamiento ovárico de origen indefinido (consulte “Selección de pacientes”).

8. Embarazo.

ADVERTENCIAS

Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) sólo debe ser utilizado por médicos con mucha experiencia en los problemas de infertilidad y su tratamiento.

Gonal-f® RFF es una sustancia gonadotrópica potente, capaz de provocar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres con complicaciones pulmonares o cardiovasculares, o sin ellas. Para el tratamiento con gonadotropinas, es necesario que los médicos y profesionales auxiliares de la salud se comprometan a dedicar una determinada cantidad de su tiempo y que haya instalaciones adecuadas disponibles para el seguimiento de las pacientes (consulte “**Precauciones/Pruebas de laboratorio**”). Para que el uso de Gonal-f® RFF en las mujeres sea seguro y eficaz, será necesario realizar un seguimiento periódico de la respuesta ovárica con estradiol sérico y ecografías vaginales. Debe administrarse la dosis eficaz mínima.

Hiperestimulación ovárica durante el tratamiento con FSH:

Agrandamiento ovárico: Aproximadamente el 20% de las pacientes tratadas con urofolitropina y hCG presentan un agrandamiento ovárico leve a moderado y sin complicaciones que puede estar acompañado por distensión y dolor abdominal, y que generalmente desaparece después de dos o tres semanas sin necesidad de un tratamiento. El seguimiento cuidadoso de la respuesta ovárica puede minimizar aún más el riesgo de hiperestimulación. Si los ovarios presentan un agrandamiento anómalo el último día del tratamiento con Gonal-f® RFF, no se debe administrar hCG en este tratamiento. Esto reducirá las probabilidades de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): El SHO es una afección diferente del agrandamiento ovárico sin complicaciones. El SHO grave puede avanzar rápidamente (de 24 horas a varios días) para convertirse en una afección muy complicada. Se caracteriza por un aumento aparente y considerable de la permeabilidad vascular, que puede ocasionar una rápida acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, el tórax y, posiblemente, el pericardio. Los primeros signos de advertencia del desarrollo del SHO son dolor pélvico agudo, náuseas, vómitos, aumento de peso y trastornos hepáticos. Se ha observado la siguiente sintomatología en los casos de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, agrandamiento ovárico grave, aumento de peso, disnea y oliguria. Es posible que la evaluación clínica muestre hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, dificultad pulmonar aguda y casos de tromboembolia (consulte “Complicaciones pulmonares y vasculares”). En la prueba funcional hepática transitoria, se han observado anomalías relacionadas con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) que sugieren una disfunción hepática que puede estar acompañada de cambios morfológicos en la biopsia hepática.

El SHO se manifestó en 6 de las 83 (7,2%) pacientes tratadas con Gonal-f® RFF en el Estudio 22240 y en ningún caso se calificó como grave. En el Estudio 21884 (TRA), el SHO se manifestó en 11 de las 237 (4,6%) tratadas con Gonal-f® RFF y en un solo caso (0,42%) se calificó como grave. El SHO puede ser más grave y más prolongado si la paciente está embarazada. Como evoluciona rápidamente, debe realizarse un seguimiento de las pacientes durante al menos dos semanas después de la administración de hCG. En muchos casos, se presenta después de la finalización del tratamiento y llega a su punto máximo de siete a diez días después del tratamiento. Generalmente, desaparece de manera espontánea cuando comienza la menstruación. Si hay motivos para sospechar que la paciente sufre SHO antes de la administración de hCG (consulte “Precauciones/Pruebas de laboratorio”), se debe suspender la administración de hCG.

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

Se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de este síndrome o de desequilibrios electrolíticos y de líquidos.

Complicaciones pulmonares y vasculares: Se han informado casos de afecciones pulmonares graves (por ejemplo, atelectasia, síndrome disneico agudo y exacerbación del asma). Además, se informaron casos de tromboembolia relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica o independientes él. La embolia y la trombosis intravascular pueden disminuir el torrente sanguíneo a los órganos vitales o a las extremidades. Las secuelas de dichos casos incluyen: tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, accidente cerebrovascular (apoplejía) y oclusión arterial que provoca la pérdida de extremidades. En muy pocos casos, las complicaciones pulmonares y los casos de tromboembolia fueron fatales.

Partos múltiples: Se han observado partos múltiples relacionados con el tratamiento con Gonal-f® RFF. En el Estudio 22240, con mujeres tratadas con Gonal-f® RFF durante tres ciclos de tratamiento, el 20% de los partos de recién nacidos vivos fueron partos múltiples. En el Estudio 21884, el 35,1% de los partos de recién nacidos vivos fueron partos múltiples en las mujeres tratadas con Gonal-f® RFF. La tasa de partos múltiples depende de la cantidad de embriones transferidos. Se debe advertir a la paciente sobre el riesgo de partos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

PRECAUCIONES

Generales: Se debe prestar mucha atención al diagnóstico de la infertilidad en las candidatas para recibir el tratamiento con Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable). Consulte “**Indicaciones y uso/Selección de pacientes**”).

Información para pacientes: Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-f® RFF, debe informarse a las pacientes sobre la duración del tratamiento y sobre el seguimiento necesario de su estado. También se debe advertir a las pacientes sobre los riesgos de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica y de tener partos múltiples (consulte **ADVERTENCIAS**), y sobre otras reacciones adversas posibles (consulte “**Reacciones adversas**”). Consulte “**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**” para conocer las instrucciones para pacientes sobre cómo usar Gonal-f® RFF.

Pruebas de laboratorio: En la mayoría de los casos, el tratamiento con Gonal-f® RFF administrado a mujeres sólo logra el reclutamiento y el desarrollo folicular. Al no haber un incremento súbito de la LH endógena, se administra hCG cuando el seguimiento de la paciente demuestra que existe un desarrollo folicular suficiente. Esto podrá evaluarse por medio de una ecografía solamente o en combinación con la medición de la cantidad de estradiol sérico. La combinación de las ecografías y la medición del estradiol sérico es útil para realizar el seguimiento del desarrollo de los folículos, para la sincronización del desencadenante de la ovulación y, también, para detectar el agrandamiento ovárico y minimizar el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica y de gestación múltiple. Se recomienda que el número de folículos en crecimiento sea confirmado por medio de una ecografía, porque los estrógenos plasmáticos no indican cuál es el tamaño o la cantidad de los folículos. La confirmación clínica de la ovulación, a excepción del embarazo, se obtiene mediante índices directos e indirectos de la producción de progesterona. Los índices más utilizados son los siguientes:

1. El aumento de la temperatura corporal basal.

2. El aumento de la progesterona sérica.

3. La menstruación después de un cambio en la temperatura corporal basal. Cuando se la utiliza junto con los índices de producción de progesterona, la visualización ecográfica de los ovarios ayuda a establecer si se ha producido la ovulación. Los signos de ovulación en la ecografía incluyen los siguientes:

1. Líquido en el fondo de saco.

2. Estigmas ováricos.

3. Foliculo colapsado.

4. Endometrio secretor.

Sólo un médico con experiencia en este tipo de pruebas puede interpretar adecuadamente los índices de desarrollo y maduración folicular.

Interacciones con otros medicamentos: No se han realizado estudios sobre las interacciones con otros medicamentos.

Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad: No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la posible carcinogénesis de Gonal-f® RFF. Sin embargo, la folitropina alfa no mostró ninguna actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su posible toxicidad genética, incluidas las pruebas de mutación de bacterias y estirpes celulares de mamíferos, una prueba de aberración cromosómica y una prueba de micronúcleo. Se han informado casos de fecundidad reducida en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante períodos prolongados. Embarazo: Medicamento categoría X. Consulte **CONTRAINDICACIONES**.

Madres con lactantes: Se desconoce si este medicamento se secreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se secretan en la leche materna y debido al riesgo de reacciones adversas graves producidas por Gonal-f® RFF en los lactantes, debe tomarse la decisión de dejar de amamantar o de discontinuar el uso del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

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

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Gonal-f® RFF se evaluó en dos estudios clínicos: uno para la inducción de la ovulación (n = 83) y uno con técnicas de reproducción asistida (n = 237).

En la Tabla 4, se enumeran los efectos adversos (sin tener en cuenta la causalidad) que se produjeron en al menos el 2,0% de las pacientes del Estudio 22240 (inducción de la ovulación).

Sistema corporal Término preferido	Pacientes (%) con efectos adversos Ciclos de tratamiento = 176* n = 83 [†]
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	22 (26,5%)
Mareos	2 (2,4%)
Migraña	3 (3,6%)
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	10 (12,0%)
Náuseas	3 (3,6%)
Flatulencia	3 (3,6%)
Diarrea	3 (3,6%)
Dolor de dientes	3 (3,6%)
Dispepsia	2 (2,4%)
Constipación	2 (2,4%)
Estomatitis ulcerativa	2 (2,4%)
Neoplasia	
Quiste ovárico	3 (3,6%)
Aparato reproductor (mujeres)	
Hiperestimulación ovárica	6 (7,2%)
Dolor de mamas (mujeres)	5 (6,0%)
Hemorragia vaginal	5 (6,0%)
Dolor ginecológico	2 (2,4%)
Estomatitis ulcerosa	2 (2,4%)
Aparato respiratorio	
Sinusitis	5 (6,0%)
Faringitis	6 (7,2%)
Rinitis	6 (7,2%)
Tos	2 (2,4%)
Zona de aplicación	
Dolor en el lugar de la inyección	4 (4,8%)
Inflamación en el lugar de la inyección	2 (2,4%)
Cuerpo en general	
Dolor de espalda	3 (3,6%)
Dolor	2 (2,4%)
Fiebre	2 (2,4%)
Acaloramiento	2 (2,4%)
Malestar	2 (2,4%)
Piel y anexos	
Acné	3 (3,6%)
Sistema urinario	
Frecuencia de micción	2 (2,4%)
Cistitis	2 (2,4%)
Sistema inmunológico	
Infección vírica	2 (2,4%)

* hasta tres ciclos de tratamiento

[†] total de pacientes tratadas con Gonal-f® RFF

Se observó dolor de cabeza en más del 20% de las pacientes que recibieron Gonal-f® RFF en este estudio.

En la Tabla 5, se enumeran los efectos adversos (sin tener en cuenta la causalidad) que se produjeron en al menos el 2,0% de las pacientes del Estudio 21884 (TRA).

Sistema corporal Término preferido	Pacientes (%) con efectos adversos n = 237 [†]
Sistema gastrointestinal	
Dolor abdominal	55 (23,2%)
Náuseas	19 (8,0%)
Cuerpo en general	
Agrandamiento abdominal	33 (13,9%)
Dolor	7 (3,0%)
Sistema nervioso central y periférico	
Dolor de cabeza	44 (18,6%)
Mareos	5 (2,1%)
Trastornos en la zona de aplicación	
Hematomas 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 la zona de aplicación	6 (2,5%)
Aparato reproductor (mujeres)	
Hiperestimulación ovárica	11 (4,6%)
Pérdidas intermenstruales	9 (3,8%)

[†] total de pacientes tratadas con Gonal-f® RFF

Se observaron dolor de cabeza y agrandamiento abdominal en más del 10% de las pacientes, y dolor abdominal en más del 20%.

Las afecciones que aparecen a continuación se han observado después de embarazos logrados con tratamientos con Gonal-f® RFF en estudios clínicos comparativos:

- Aborto espontáneo
- Embarazo extrauterino
- Parto prematuro
- Fiebre posparto

No hay pruebas de que el uso de gonadotropinas durante el tratamiento con técnicas de reproducción asistida esté asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas.

Durante el tratamiento con Gonal-f® RFF, se han observado las siguientes reacciones adversas:

- Complicaciones pulmonares y vasculares (consulte **ADVERTENCIAS**)
- Torsión adnexal (como una complicación del agrandamiento ovárico)
- Agrandamiento ovárico leve a moderado
- Hemoperitoneo

Se han informado muy pocos casos de neoplasia ovárica, tanto benignas como malignas, en mujeres tratadas con polifarmacoterapia para la inducción de la ovulación. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Informes de farmacovigilancia

Durante la farmacovigilancia, se informaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilactoides, debido al uso de Gonal-f® RFF.

SOBREDOSIS

Además del riesgo de hiperestimulación ovárica y gestaciones múltiples (consulte **ADVERTENCIAS**), se desconocen las consecuencias de la sobredosis grave con Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Con cada vial de uso único de Gonal-f® RFF, se obtienen 75 UI de folitropina alfa.

Dosificación:

Pacientes infértiles con oligoanovulación: La dosis de Gonal-f® RFF (folitropina alfa inyectable) para estimular el desarrollo del folículo se debe personalizar para cada paciente.

Se debe usar la dosis más baja que permita lograr buenos resultados. A lo largo del tratamiento, las dosis de Gonal-f® RFF pueden ser de hasta 300 UI al día, según la respuesta individual de cada paciente. Se debe administrar Gonal-f® RFF hasta que el estradiol sérico y las ecografías vaginales indiquen un desarrollo folicular adecuado. Generalmente, se observa una respuesta después de 5 a 7 días. Los intervalos de seguimiento subsiguientes se deben basar en las respuestas individuales de los pacientes.

Se recomienda que la dosis inicial del primer ciclo sea de 75 UI de Gonal-f® RFF al día, administradas por vía subcutánea. Se puede considerar un aumento de la dosis de hasta 37,5 UI después de 14 días. La dosis también se puede aumentar en esta misma proporción, si es necesario, cada 7 días. La duración del tratamiento no debe exceder los 35 días, a menos que un incremento del E2 indique un desarrollo folicular inminente. Para completar el desarrollo folicular y lograr la ovulación cuando no hay un incremento súbito de la LH endógena, se debe administrar gonadotropina coriónica (hCG) después de la última dosis de Gonal-f® RFF. Se debe suspender la administración de gonadotropina coriónica si la cantidad de estradiol sérico es superior a 2000 pg/ml. Si los ovarios presentan un agrandamiento anómalo o se produce dolor abdominal, se debe suspender el tratamiento con Gonal-f® RFF, no se debe administrar hCG y se debe aconsejar a la paciente no tener relaciones sexuales. Esto puede reducir las probabilidades de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica y, en caso de que se produzca la ovulación espontánea, puede reducir las probabilidades de una gestación múltiple. Se debe hacer una consulta de seguimiento durante la fase luteínica. La dosis inicial administrada en los ciclos subsiguientes debe personalizarse para cada paciente, según la respuesta de cada una en el ciclo anterior. Generalmente, no se recomiendan las dosis de FSH superiores a las 300 UI al día. Al igual que en el ciclo inicial, se debe administrar hCG después de la última dosis de Gonal-f® RFF para completar el desarrollo folicular e inducir la ovulación. Estas precauciones deben seguirse para minimizar el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Se debe alentar a la pareja a tener relaciones sexuales diariamente, desde el día anterior a la administración de hCG y hasta que la ovulación se haga evidente según los índices usados para la determinación de la actividad progestacional. Se debe tener cuidado para asegurar la inseminación. Teniendo en cuenta los índices y parámetros mencionados, debe quedar claro que, a menos que esté dispuesto a dedicar gran parte de su tiempo a estas pacientes y a familiarizarse con los análisis clínicos necesarios y realizarlos, el médico no debería administrar Gonal-f® RFF.