

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GONAL-F®. (Folitropina alfa humana recombinante).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección SC.
<b>Fortaleza:</b>	600 UI/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 cartucho prellenado de vidrio incoloro con inyector con 300 UI/0,5mL + 8 agujas. Estuche por 1 cartucho prellenado de vidrio incoloro con inyector con 450UI/0,75mL + 12 agujas. Estuche por 1 cartucho prellenado de vidrio incoloro con inyector con 900 UI/1,5mL + 20 agujas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	MERCK S.A., Mixco, Guatemala.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	1. MERCK SERONO S.P.A., Modugno, Italia. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. 2. ARES TRADING URUGUAY, S.A (ATUSA), Montevideo, Uruguay Acondicionador secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-11-016-G03.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de febrero de 2011.
<b>Composición:</b>	Cada cartucho prellenado de 0.5, 0.75 ó 1.5 mL contiene:
Folitropina alfa humana recombinante	300, 450 ó 900 UI
Metacresol	1.5, 2.25 ó 4.5 mg
Sacarosa	
Fosfato disódico dihidrato	
Fosfato monosódico monohidrato	
Metionina	
Poloxamer 188	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	Producto antes de abrir: 24 meses. Producto una vez abierto: 28 días.

**Condiciones de almacenamiento:** Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8°C. No congelar. Protéjase de la luz.

Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 25°C.

### **Indicaciones terapéuticas:**

#### Mujeres

Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario -ovulación- en mujeres que no pueden ovular).

Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a súper ovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a TRA (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada).

GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L.

#### Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

### **Contraindicaciones:**

Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes de la formulación.

Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.

Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida no causados por el síndrome del ovario poliquístico.

Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).

Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

### **Precauciones:**

El tratamiento con gonadotropinas requiere 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 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

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-F® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. 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.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

### Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar apropiadamente la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-F® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

### *Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)*

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento (ver la sección Reacciones adversas).

El tratamiento con GONAL-F® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

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.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, distensión abdominal y ovarios ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-F® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia 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, por lo que 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 SHO 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, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

### Embarazo múltiple

Cuando utiliza GONAL-F® tiene un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez ("embarazo múltiple", generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente.

El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Se puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-F® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

#### Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

#### Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (cóagulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) 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 fenómenos tromboembólicos.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), 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.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

#### 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 estériles.

#### Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-F®/hCG.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver el acápite Precauciones.

## **Efectos indeseables:**

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

### Efectos adversos graves en mujeres

#### *Dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos*

Estos pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado), lo que puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.

#### *Recrudescimiento de SHO*

El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.

En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave, como torsión ovárica o coagulación de la sangre.

En casos muy raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos), independientes del SHO. Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

### Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas e hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

### Otros efectos adversos en mujeres

#### *Muy frecuentes:*

- Quistes ováricos.
- Cefalea.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

#### *Frecuentes:*

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

#### *Muy raras:*

- El asma puede empeorar.

## Otros efectos adversos en varones

### Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

### Frecuentes:

- Varicocele.
- Ginecomastia, acné o aumento de peso.

### Muy raros:

- El asma puede empeorar.

## **Posología y modo 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.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-F®®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis

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 adherirse a las dosis de partida recomendadas que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la 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.

### 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; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

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 ó hasta 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 µg de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG) ó 5 000 UI, hasta 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 (r-hCG). 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 TRA*

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) 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. (cuando los óvulos están prontos) 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) y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-F®, debe administrarse una única inyección de 250 µg de r-hCG ó 5 000 UI, hasta 10 000 UI, de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

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 los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación).

En un protocolo habitual, la administración de GONAL-F® 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® durante los primeros 7 días y a continuación se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-F® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

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 severo de LH y FSH*

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-F® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-F® 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.

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

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la repuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-F® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de Gona-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37.5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 µg de coriogonadotropina alfa recombinante humana ( r-hCG) ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 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 (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

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

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

#### Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-F® debe administrarse a dosis de 150 UI, tres veces por semana, concomitantemente con hCG y 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.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y 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.

GONAL-F® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección " Posología y forma de administración"

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

No existe alguna indicación para utilizar GONAL-F® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-F®.

GONAL-F® no está indicado durante la lactancia. En este período, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar vehículos / maquinarias.

**Sobredosis:**

Los efectos de una sobredosis de GONAL-F® son desconocidos, sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un SHO, que solo ocurrirá si se administra hCG.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: G03GA05

Grupo farmacoterapéutico: G – sistema genito urinario y hormonas sexuales, G03 - hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G03G – gonadotropinas y otros estimulantes de la ovulación, G03GA – gonadotropinas

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 Gonadotropina Coriónica Humana (hCG).

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH y FSH urinaria en las TRA y en la 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 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 2 grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para todos los criterios listados.

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

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Las características farmacocinéticas del GONAL-F® son esencialmente similares a las características farmacocinéticas de la FSH nativa humana.

### Absorción

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.

### 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 alrededor de 1 día. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución es de 10 L y el aclaramiento total, de 0,6 L/h.

### Eliminación

La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

### Datos no clínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad.

Con respecto a la carcinogenicidad, no se han realizado estudios *in vivo* con folitropina alfa debido a la similitud esencial entre la r-hFSH y la FSH nativa humana. No se prevén riesgos carcinogénicos del uso terapéutico de GONAL-F®.

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.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

GONAL-F® está indicado para la administración por vía subcutánea. El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

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.

Si usted se autoadministra GONAL-F® lea y siga atentamente las instrucciones al final del prospecto, en la sección "Instrucciones de uso".

- El cartucho prellenado puede ser usado para varias inyecciones
- La primera inyección de GONAL-F® debe administrarse bajo supervisión de su médico.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-F® en cartucho prellenado antes de que usted pueda autoadministrárselo.

Como GONAL-F® en cartucho prellenado está diseñado para dispensar varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes de forma que se evite el mal uso del dispositivo.

*Advertencia:* Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-01-28**