

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FOLIGRAF 75 UI <i>(hormona folículo estimulante humana-recombinante)</i>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Liofilizado para inyección, SC.
<b>Fortaleza:</b>	75 UI.
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de folitropina y 1 ampula de agua para inyección.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Bharat Serums and Vaccines Limited, Ambermath, India.
<b>Fabricante, país:</b>	Bharat Serums and Vaccines Limited, Ambermath, India <i>Ingrediente Farmacéutico Activo.</i> <i>Producto Terminado.</i> <i>Solvente.</i>

<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-16-142-G03.
<b>Fecha de inscripción:</b>	21 de julio de 2016.

### Composición:

Cada bulbo de polvo liofilizado contiene:

Hormona folículo estimulante humana-recombinante 75 UI

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para inyección 0,5 mL

**Plazo de validez:** 24 meses.

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar 2 a 8 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Estimulación del desarrollo multifolicular en pacientes que experimentan superovulación por tecnologías reproductivas asistidas (ART), tales como fertilización in vitro (IVF), transferencia gameto intrafalopian (transferencia intrafalopiana de gametos, GIFT) y transferencia cigoto intrafalopian (transferencia intrafalopiana de cigotos, ZIFT).

### Contraindicaciones:

Este medicamento no puede usarse en:

- Hipersensibilidad a (HFEh-r), HFE o a algunos de los excipientes.
- En caso de tumores en el hipotálamo y en la glándula pituitaria.
- Dilatación o quiste de ovario no causados por síndrome de ovario poliquístico.

- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Cáncer de mama, ovario o útero.

La hormona folículo estimulante no debe usarse cuando no puede obtenerse una respuesta efectiva, tal es el caso de:

- Anomalía primaria de ovario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Fibroma de útero incompatible con el embarazo.

### **Precauciones:**

La hormona folículo estimulante es una sustancia gonadotrópica potente, capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y puede usarse solo por el médico que ha tratado a fondo los problemas familiares de infertilidad.

El tratamiento con gonadotropina requiere un cierto tiempo de compromiso del médico y profesionales de la salud de apoyo, tanto como la disponibilidad de instalaciones de monitoreo apropiadas.

En mujeres, el uso seguro y efectivo de la hormona folículo estimulante requiere del monitoreo de la respuesta ovárica con ultrasonido, solo o preferentemente en combinación con la medición de los niveles séricos de estradiol.

Existe un grado de variabilidad entre la respuesta de los pacientes a la administración de HFE, con una respuesta pobre en algunos. Debe usarse la dosis efectiva más baja en relación al tratamiento objetivo.

La administración asimismo puede realizarse solo por pacientes que han sido motivados, entrenados adecuadamente y con acceso a asesoría especializada. La primera inyección debe realizarse bajo supervisión médica. Antes de establecer el tratamiento, debe evaluarse la infertilidad de la pareja, así como la aptitud y contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas y tratadas con tratamientos apropiados específicos, por hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipotalámico o pituitario.

Las pacientes que experimentan estimulación del crecimiento folicular, tanto en el marco del tratamiento para la infertilidad anovulatoria o con procedimientos ART, pueden experimentar aumento ovárico o desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados y la vigilancia cuidadosa del tratamiento pueden minimizar la incidencia de tales eventos. La interpretación perspicaz de los índices del desarrollo y maduración del folículo requiere un médico con experiencia en la interpretación de experimentos relevantes. Si se estima apropiadamente un incremento de la dosis de hormona folículo estimulante, la adaptación a la dosis debe ser a intervalos de 7 a 14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5 a 75 UI.

Se realizó una comparación no directa de HFEh-r/LH contra gonadotropina menopáusica humana (HMG). La comparación con datos históricos sugiere que la velocidad de ovulación obtenida con HFEh-r/LH es similar a la obtenida con HMG.

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

El OHSS es un episodio médico que se distingue por un engrosamiento de ovario no complicado. Es un síndrome que puede manifestarse por sí mismo con grados de severidad crecientes. Este abarca marcado engrosamiento ovárico, esteroides de sexo séricos altos y un incremento en la permeabilidad vascular, la cual puede resultar en una acumulación de fluido en las cavidades peritoneal, pleural y raramente en la pericardial. Puede observarse la siguiente sintomatología en los casos severos de OHSS: dolor abdominal, distensión abdominal, engrosamiento ovárico severo, ganancia de peso,

disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náusea, vómito y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desbalance electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, dolor pulmonar y episodios tromboembólicos. La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropina rara vez se eleva a OHSS a menos que el HCG sea administrado para provocar la ovulación. Por consiguiente, en casos de hiperestimulación ovárica es prudente retener el HCG y aconsejar a la paciente a abstenerse de los coitos o el uso de métodos barrera por al menos 4 días. La OHSS puede progresar rápidamente (dentro de 24 horas) a convertirse en un episodio médico severo, por consiguiente, los pacientes deben ser seguidos por al menos dos semanas después de la administración del HCG.

Se recomiendan tanto la exploración ultrasónica como las mediciones de estradiol para minimizar el riesgo de OHSS o de embarazos múltiples. En la anovulación, se incrementa el riesgo de OHSS y embarazos múltiples por un estradiol sérico > 900 pg/mL (3 300 pmol/L) y más de 3 folículos de 14 mm de diámetro o más. En ART hay un riesgo de incremento de OHSS con un estradiol sérico > 3 000 pg/mL (11 000 pmol/L) y 20 o más folículos de 12 mm de diámetro o más. Cuando el nivel de estradiol es > 5 500 pg/mL (20 200 pmol/L) y donde hay 40 o más folículos en total, puede ser necesario retener la administración de HCG. La adhesión a la dosis recomendada de HFEh-r, régimen de administración y monitoreo cuidadoso del tratamiento, minimizarán la incidencia de la hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples.

En ART, la aspiración de folículos previa a la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación. La OHSS puede ser más severa y prolongada si ocurre embarazo. Más a menudo, ocurre OHSS después de discontinuar el tratamiento hormonal y alcanza su máximo alrededor del séptimo al décimo día siguiente al tratamiento. Usualmente, la OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio del menstruó. Si ocurre la OHSS severa, el tratamiento con gonadotropina debe suspenderse, si la calma progresa, se hospitaliza al paciente y se inicia la terapia específica para la OHSS. El síndrome ocurre con incidencia más alta en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

### *Embarazos múltiples*

Los embarazos múltiples, especialmente en alto orden, conllevan como resultado a un incremento de riesgo adverso materno y perinatal. En pacientes que experimentan inducción de la ovulación con Hormona folículo estimulante humana recombinante, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa si se compara con la concepción natural. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelares.

Se recomienda el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica para minimizar el riesgo de embarazos múltiples. En pacientes que experimentan procedimientos ART, el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente en el número de embriones suplantados, la calidad de los mismos y la edad del paciente.

### *Abortos*

La incidencia de embarazos perdidos por malparto o abortos es más alta en pacientes que experimentan estimulación del crecimiento folicular por inducción de la ovulación o ART que en la población normal.

### *Tumores del sistema reproductivo*

Ha habido reportes de tumores en ovario y otros tumores del sistema reproductivo, ambos benignos o malignos, en mujeres que tienen diferentes regímenes de medicamentos como tratamiento para la infertilidad. No se ha establecido todavía si el tratamiento o no con gonadotropinas incrementa el riesgo inicial de estos tumores en mujeres infértiles.

### *Malformaciones congénitas*

La prevalencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta que después de concepciones espontáneas. Se piensa que esto sea debido a las diferencias en características parentales (ej. Edad de la madre, características de la esperma) y embarazos múltiples.

#### *Eventos tromboembólicos*

En mujeres con factores de riesgos reconocidos de eventos tromboembólicos, tales como historia personal o familiar, el tratamiento con gonadotropinas puede además incrementar el riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser sopesados contra los riesgos. Debe notarse, sin embargo, que el embarazo por sí solo también implica un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

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

Ver *Precauciones*.

#### **Efectos indeseables:**

##### Muy comunes (> 1//10)

Quistes de ovario.

Reacción en el sitio de la inyección de moderada a severa (dolor, enrojecimiento, hematoma, inflamación y / o irritación).

Dolor de cabeza.

##### Comunes (1/100 - 1/10):

De moderada a severa: OHSS.

Dolor abdominal y síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito, diarrea, inflamación y espasmos abdominales.

##### No comunes (1/1000 - 1/100):

Severa: OHSS.

##### Raras (1/10000 - 1/1000):

Torsión ovárica, una complicación de OHSS.

##### Muy raras (< 1/10 000):

Tromboembolismo generalmente asociado con OHSS severa; reacciones alérgicas sistémicas moderadas (eritema, rash o inflamación facial).

#### **Posología y modo de administración:**

##### Posología

Las recomendaciones de dosis dadas para la Hormona folículo estimulante humana-recombinante son aquellas usadas para hormona folículo estimulante (HFE) urinaria. Las valoraciones clínicas indican que esas dosis diarias, regímenes de administración y los procedimientos de monitoreo del tratamiento, no deben diferenciarse de los usados comúnmente para las preparaciones que contienen hormona folículo estimulante urinaria.

No obstante, el estudio concluido reporta que la Hormona folículo estimulante humana-recombinante es más efectiva que HFE urinaria en términos de que se necesitan una dosis total baja y un tiempo de tratamiento más corto para alcanzar condiciones pre-ovulación. Se aconseja cumplir con la dosis inicial recomendada.

## 1. Mujeres con anovulación (incluyendo PCOD)

El objetivo del tratamiento con Hormona folículo estimulante humana recombinante es desarrollar un folículo de Graaf maduro simple del cual el óvulo será liberado después de la administración de HCG (HFEh-r), que puede darse en un curso de inyecciones diarias. En el tratamiento de pacientes menstruando puede iniciarse dentro de los 7 días del ciclo menstrual. El tratamiento debe ajustarse a las respuestas individuales de las pacientes, así como deberá evaluarse el tamaño del folículo por ultrasonido y/o la secreción de estrógeno. El régimen inicial generalmente usado es de 75 - 150 UI HFE diariamente y se incrementa preferiblemente 37.5 ó 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente de 14 días si es necesario, para obtener una adecuada pero no excesiva respuesta. Se acostumbra que la dosis máxima diaria no sea mayor que 225 UI de HFE. Si un paciente fracasa a responder adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe abandonarse y el paciente debe recomenzar el tratamiento a una dosis inicial mayor que la del ciclo abandonado. Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 5 000 hasta 10 000 UI de HCG de 24 a 48 horas después de la última inyección de Hormona folículo estimulante humana recombinante. Se recomienda a la paciente tener coito en el día y al día siguiente a la administración de HCG. Alternativamente, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtiene una respuesta excesiva, debe suspenderse el tratamiento y retener el HCG. Debe recomenzarse un nuevo ciclo de tratamiento a una dosis más baja que la anterior.

## 2. Mujeres que experimentan estimulación ovárica por desarrollo de múltiples folículos anterior a la fertilización *in vitro* u otras tecnologías reproductivas asistidas

Un régimen generalmente usado para superovulación implica la administración de 150 a 225 UI de Hormona folículo estimulante humana-recombinante diariamente, comenzando a los 2 ó 3 días del ciclo. El tratamiento se continúa hasta que se alcance el desarrollo folicular adecuado (por monitoreo de las concentraciones séricas de estrógenos y/o examen ultrasónico) con la dosis ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente, usualmente no más alta que 450 UI diariamente. En general, el desarrollo folicular adecuado se alcanza en un promedio del décimo día de tratamiento (rango de 5 a 20 días).

Se administra una inyección única de 10 000 UI de HCG, de 24 a 48 después de la última inyección con HFEh-r para inducir la maduración folicular final.

La regulación por agonistas de la hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) es actualmente utilizada para suprimir los niveles endógenos de LH y el inicio del control estimulante de los niveles de LH. En un protocolo usado comúnmente, el Foligraf (HFEh-r) se establece aproximadamente dos semanas después de iniciar el tratamiento agonista, ambos serán continuados hasta que sea alcanzado el desarrollo folicular adecuado.

Por ejemplo, seguidas dos semanas de tratamiento con un agonista, se administran 150 a 225 UI de HFEh-r para los primeros 7 días. La dosis es luego ajustada de acuerdo a la respuesta ovárica. La experiencia global con IVF indica que en general la proporción de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos y más tarde disminuye gradualmente.

Vía de administración: Subcutánea.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El uso concomitante de la hormona folículo estimulante recombinante con otros agentes usados para estimular la ovulación (ej. HCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular; mientras que el uso concurrente de un agonista GnRH induce desensibilización pituitaria que puede incrementar la dosis de (HFEh-r) necesaria para evocar una adecuada respuesta ovárica. No se ha reportado otra interacción significativa con el medicamento durante el tratamiento.

Incompatibilidades

El medicamento no puede mezclarse con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados. La solución reconstituida no debe ser administrada si contiene partículas o no es transparente.

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

#### Embarazo

No existe indicación para el uso de la Hormona folículo estimulante humana durante el embarazo. No se han reportado riesgos teratogénicos siguientes a una hiperestimulación ovárica en el uso clínico con gonadotropinas. En casos de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir el efecto teratogénico de la hormona folículo estimulante recombinante. Sin embargo, hasta el momento no se ha reportado efecto de malformación concreto. En los estudios con animales no se han observado efectos teratogénicos.

#### Lactancia

La hormona folículo estimulante no se indica durante la lactancia. La secreción de prolactina puede conllevar a un pronóstico pobre de la estimulación ovárica durante la lactancia.

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

Nada a señalar.

### **Sobredosis:**

Se desconocen los efectos de una sobredosis de Hormona folículo estimulante humana-recombinante, no obstante, puede ocurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica, lo cual está descrito en las Advertencias y Precauciones para el uso.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

La Hormona folículo estimulante humana-recombinante (HFEh-r) es una preparación de hormona folículo estimulante producida por ingeniería genética de células ováricas de Hámster chino (CHO).

El efecto más importante resultante de una administración parenteral de HFE, en mujeres, es el desarrollo de folículos Graaf maduros. Las pacientes con deficiencia de HFE y LH fueron definidas por un nivel sérico endógeno LH < 1.2 UI/L como medida en el laboratorio. No obstante, debe tomarse en cuenta que existen variaciones entre las mediciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

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

Después de una administración intravenosa, la Hormona folículo estimulante humana-recombinante (HFEh-r) se distribuye a través del espacio fluido extracelular con una vida media inicial de 2 horas y es eliminada del cuerpo con una vida media terminal de alrededor de un día. El volumen estable manifiesto de distribución y aclaramiento total es de 10 L y 0,6 L/h, respectivamente. Un octavo de la dosis de (HFEh-r) se excreta en la orina. Después de una administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Después de administraciones repetidas, (HFEh-r) se acumula 3 veces alcanzando un estado estable dentro de 3 a 4 días.

A pesar de niveles LH inmensurables, la hormona folículo estimulante ha mostrado un efectivo desarrollo del estímulo folicular y esteroidogénesis, en mujeres con secreción endógena de gonadotropina deprimida.

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

No procede.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2017-10-06.**