



**Tabla 4: Perfil de seguridad en el estudio 22240 de inducción ovulatoria**

Sistema orgánico Término preferente	Pacientes tratadas con Gonal- <sup>®</sup> RFF (%) que presentaron reacciones Ciclos de tratamiento = 176* n=83†
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	
Dolor de cabeza	22 (26,5%)
Mareos	2 (2,4%)
Migraña	3 (3,6%)
<b>Sistema gastrointestinal</b>	
Dolor abdominal	10 (12,0%)
Náuseas	3 (3,6%)
Flatulencia	3 (3,6%)
Diarrea	3 (3,6%)
Dolor de muelas	3 (3,6%)
Dispepsia	2 (2,4%)
Estreñimiento	2 (2,4%)
Estomatitis ulcerosa	2 (2,4%)
<b>Neoplasia</b>	
Quiste ovárico	3 (3,6%)
<b>Aparato reproductor (femenino)</b>	
Hiperestimulación ovárica	6 (7,2%)
Dolor mamario (mujeres)	5 (6,0%)
Hemorragia vaginal	5 (6,0%)
Dolor en la zona pélvica	2 (2,4%)
Hemorragia uterina	2 (2,4%)
<b>Sistema respiratorio</b>	
Sinusitis	5 (6,0%)
Faringitis	6 (7,2%)
Rinitis	6 (7,2%)
Tos	2 (2,4%)
<b>Lugar de la inyección</b>	
Dolor en el lugar de la inyección	4 (4,8%)
Inflamación en el lugar de la inyección	2 (2,4%)
<b>Cuerpo entero (general)</b>	
Dolor de espalda	3 (3,6%)
Dolor	2 (2,4%)
Fiebre	2 (2,4%)
Sofocos	2 (2,4%)
Malestar general	2 (2,4%)
<b>Piel y anejos cutáneos</b>	
Acné	3 (3,6%)
<b>Aparato urinario</b>	
Polaquiuria	2 (2,4%)
Cistitis	2 (2,4%)
<b>Mecanismo de resistencia</b>	
Virosis	2 (2,4%)

\* hasta 3 ciclos de tratamiento

† total de pacientes tratadas con Gonal-<sup>®</sup> RFF

El dolor de cabeza se produjo en más del 20% de las pacientes tratadas con Gonal-<sup>®</sup> RFF en este estudio.

Las reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad) que se produjeron en al menos el 2,0% de las pacientes del estudio 21884 (TRA) se detallan en la Tabla 5.

**Tabla 5: Perfil de seguridad en el estudio 21884 con tecnologías de reproducción asistida**

Sistema orgánico Término preferente	Pacientes tratadas con Gonal- <sup>®</sup> RFF (%) que presentaron reacciones n=237†
<b>Sistema gastrointestinal</b>	
Dolor abdominal	55 (23,2%)
Náuseas	19 (8,0%)
<b>Cuerpo entero (general)</b>	
Abdomen agrandado	33 (13,9%)
Dolor	7 (3,0%)
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	
Dolor de cabeza	44 (18,6%)
Mareos	5 (2,1%)
<b>Trastornos en el lugar de la inyección</b>	
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 el lugar de la inyección	6 (2,5%)
<b>Aparato reproductor (femenino)</b>	
Hiperestimulación ovárica	11 (4,6%)
Hemorragia intermenstrual	9 (3,8%)

† total de pacientes tratadas con Gonal-<sup>®</sup> RFF

Los dolores de cabeza y el agrandamiento del abdomen se produjeron en más del 10% de las pacientes, mientras que el dolor abdominal se produjo en más del 20% de las pacientes.

Se informaron las presentes reacciones clínicas subsiguientes a embarazos producidos con gonadotropinas en estudios clínicos controlados:

1. aborto espontáneo;
2. embarazo ectópico;
3. parto prematuro;
4. fiebre posparto;
5. anomalías congénitas.

No existen indicaciones de que el uso de gonadotropinas durante la aplicación de TRA esté relacionado con un riesgo mayor de malformaciones congénitas.

Anteriormente, se han informado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF:

1. complicaciones pulmonares y vasculares (consulte el apartado **ADVERTENCIAS**);
2. torsión anexial (como complicación del agrandamiento ovárico);
3. agrandamiento ovárico leve a moderado;
4. hemoperitoneo.

Ha habido pocos informes de neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a terapias con múltiples fármacos para inducción ovulatoria. Sin embargo, no se ha establecido la causalidad.

#### Experiencia tras la comercialización

Además de las reacciones adversas informadas a partir de los ensayos clínicos, se han informado las siguientes reacciones durante el uso de Gonal-<sup>®</sup> RFF tras su comercialización. Debido a que estas reacciones corresponden a informes voluntarios de una población de tamaño incierto, no se pueden determinar de forma confiable ni la frecuencia ni la relación causal con Gonal-<sup>®</sup> RFF.

**Cuerpo entero (general):** Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo reacciones anafilactoides.

**Sistema respiratorio:** Asma.

#### INTOXICACIÓN

Además de una posible hiperestimulación ovárica y de posibles embarazos múltiples (consulte el apartado **ADVERTENCIAS**), no existe información sobre las consecuencias de una intoxicación aguda con Gonal-<sup>®</sup> RFF (folitropina alfa para inyección).

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Cada ampolla de dosis única de Gonal-<sup>®</sup> RFF permite administrar 75 UI de folitropina alfa.

#### Posología:

**Pacientes infértiles con oligoanovulación:** La dosis de Gonal-<sup>®</sup> RFF (folitropina alfa para inyección) necesaria para estimular el desarrollo folicular se debe adaptar individualmente a cada paciente.

Se debe emplear la dosis más baja de conformidad con las expectativas de lograr buenos resultados. Durante el tratamiento, la dosis máxima de Gonal-<sup>®</sup> RFF puede ser de 300 UI por día en función de la respuesta de cada paciente. Gonal-<sup>®</sup> RFF se debe administrar hasta determinar un correcto desarrollo folicular mediante la medición del estradiol sérico y una ecografía intravaginal. Generalmente, se observa respuesta tras 5 a 7 días. Los intervalos de control subsiguientes se deben basar en la respuesta individual de cada paciente.

Se recomienda que la dosis inicial del primer ciclo sea de 75 UI de Gonal-<sup>®</sup> RFF por día, ADMINISTRADA POR VÍA SUBCUTÁNEA. Se puede contemplar un aumento gradual de la dosis de hasta 37,5 UI al cabo de 14 días. En caso de ser necesario, pueden realizarse otros aumentos de magnitud similar en la dosis cada siete días. La duración del tratamiento no debe superar los 35 días, a menos que el aumento de E2 indique un desarrollo folicular inminente. Para lograr el desarrollo folicular y una ovulación eficaz si no se produce un aumento de la LH endógena, debe administrarse gonadotropina coriónica (hCG) después de la última dosis de Gonal-<sup>®</sup> RFF. No debe administrarse gonadotropina coriónica si el estradiol sérico es superior a los 2000 pg/ml. Si los ovarios experimentan un agrandamiento anormal o la paciente presenta dolor abdominal, debe suspenderse el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF, no debe administrarse hCG y debe informarse a la paciente que no debe mantener relaciones sexuales. De esa manera, es posible disminuir el riesgo de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica y, en caso de producirse una ovulación espontánea, el riesgo de un embarazo múltiple. Se debe realizar una consulta de seguimiento durante la fase lútea.

La dosis inicial administrada en los ciclos subsiguientes debe adaptarse individualmente a cada paciente en función de su respuesta al ciclo anterior. No se recomienda habitualmente administrar dosis mayores a 300 UI de FSH por día. Al igual que durante el ciclo inicial, debe administrarse hCG después de la última dosis de Gonal-<sup>®</sup> RFF para completar el desarrollo folicular e inducir la ovulación. Deben tomarse las precauciones descritas anteriormente para minimizar las posibilidades de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se debe aconsejar a la pareja que mantenga relaciones sexuales todos los días a partir del día anterior a la administración de la hCG y hasta que se confirme la ovulación con los índices empleados para determinar la actividad progestacional. Se debe tener cautela para garantizar la inseminación. En vista de los índices y de los parámetros mencionados, debe ser evidente que, a menos que el médico esté dispuesto a dedicar un tiempo considerable a estas pacientes y a familiarizarse con los análisis de laboratorio necesarios, y a realizarlos, no debe recomendar el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF.

**Tecnologías de reproducción asistida:** Al igual que en el tratamiento de pacientes infértiles oligoanovulatorias, la dosis de Gonal-<sup>®</sup> RFF necesaria para estimular el desarrollo folicular debe adaptarse individualmente a cada paciente. Si se utilizan tecnologías de reproducción asistida, el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF debe iniciarse durante la fase folicular temprana (día 2 o 3 del ciclo) a una dosis de 150 UI por día hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. En la mayoría de los casos, el tratamiento no debe durar más de 10 días.


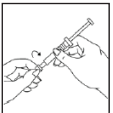
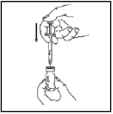

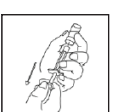
En las pacientes menores de 35 años que utilizan TRA, y cuya concentración de gonadotropina endógena esté suprimida, el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF debe iniciarse a una dosis de 150 UI por día. En las pacientes mayores de 35 años cuya concentración de gonadotropina endógena esté suprimida, el tratamiento con Gonal-<sup>®</sup> RFF debe iniciarse a una dosis de 225 UI por día. El tratamiento debe continuar hasta determinar un desarrollo folicular adecuado mediante una ecografía en combinación con la medición de la concentración de estradiol sérico. Pueden contemplarse ajustes en la dosis al cabo de cinco días en función de la respuesta de la paciente; la posología subsiguiente debe ajustarse como máximo cada 3 a 5 días y con no más de 75 a 150 UI adicionales en cada ajuste. No se recomienda administrar dosis mayores de 450 UI por día. Una vez determinado un desarrollo folicular adecuado, debe administrarse hCG para inducir la maduración folicular final previa a la extracción de ovocitos. No debe administrarse hCG en casos en los que los ovarios presenten un agrandamiento anormal el último día del tratamiento. De esa manera, es posible disminuir el riesgo de desarrollar SHEO.

#### Administración:

Disuelva el contenido de una o más ampollas de dosis única de Gonal-<sup>®</sup> RFF en 1,0 ml de agua estéril para inyección, USP (la concentración no debe superar las 450 UI/ml) y APLIQUESE LA INYECCIÓN POR VÍA SUBCUTÁNEA de forma inmediata. Todo el material reconstituido que no se use debe desecharse.

#### Instrucciones de uso de Gonal-<sup>®</sup> RFF para pacientes

##### Paso 1: Mezcla (reconstitución) de la ampolla que contiene Gonal-<sup>®</sup> RFF

1. Lávese las manos con agua y jabón. 
2. Elija una superficie limpia y plana para mezclar las ampollas de Gonal-<sup>®</sup> RFF. Tenga a mano paños embebidos en alcohol sobre la superficie.
3. Con el pulgar, retire la tapa de plástico de las ampollas de Gonal-<sup>®</sup> RFF.
4. Limpie la parte superior del tapón de la ampolla con un paño embebido en alcohol.
5. Quite la envoltura de la aguja rosada 18 G de 1 1/2" para mezclar.
6. Con cuidado, quite el protector de la jeringa precargada identificada como "agua estéril para inyección, USP". Enrosque la aguja para mezclar en la jeringa precargada hasta que quede firme y quite el protector de la aguja. 
7. Coloque la aguja 18 G de 1 1/2" de la jeringa de agua en posición vertical y rec ta en el círculo central marcado en el tapón de goma de la ampolla que contiene el polvo Gonal-<sup>®</sup> RFF. Mantenga la aguja 18 G de 1 1/2" en un ángulo de 90° sobre el tapón de goma a medida que la introduce por el círculo central. De lo contrario, podría tener dificultad para empujar el émbolo. Inyecte lentamente el agua en la ampolla empujando el émbolo de la jeringa. 
8. Deje la aguja 18 G de 1 1/2" y la jeringa en la ampolla. Gire suavemente la ampolla entre los dedos hasta que se disuelva el polvo. No agite la ampolla. Si se forman burbujas, espere unos minutos hasta que se disuelvan. El fármaco líquido debe ser transparente. 
9. Extraiga todo el contenido de la ampolla con la jeringa. Si es necesario, invierta la ampolla y retire la aguja 18 G de 1 1/2" hasta donde sea necesario para extraer todo el contenido de la ampolla. Quite de la ampolla la aguja 18 G de 1 1/2" y la jeringa que contiene la solución. 
10. Si debe disolver más de una ampolla de medicamento en polvo, repita los pasos 3, 4 y 7 a 9. Debe usar distintos paños embebidos en alcohol para limpiar cada una de las ampollas. Utilice la misma aguja 18 G de 1 1/2" y la misma jeringa que ahora contiene la solución reconstituida para reconstituir las otras ampollas. (Deseche las otras jeringas de agua para inyección sin usar).
11. Tire suavemente el émbolo hacia atrás para dejar un pequeño espacio de aire. Con cuidado, vuelva a tapar la aguja. Desenrosque la aguja para mezclar de la jeringa y deséchela de forma segura.

El agua estéril para inyección no es apta para uso en inyecciones intravasculares sin que primero se la convierta en aproximadamente isotónica mediante la incorporación de un soluto adecuado.

##### Los envases combinados vienen en las siguientes presentaciones:

1 ampolla de 75 UI de Gonal-<sup>®</sup> RFF y 1 jeringa precargada con 1 ml de agua estéril para inyección, USP; 1 aguja de reconstitución (calibre 18), 1 aguja de administración (calibre 29), NDC 44087-9005-1

10 ampollas de 75 UI de Gonal-<sup>®</sup> RFF y 10 jeringas precargadas con 1 ml de agua estéril para inyección, USP; 10 agujas de reconstitución (calibre 18), 10 agujas de administración (calibre 29), NDC 44087-9005-6

Venta exclusiva bajo receta

Fabricado para:

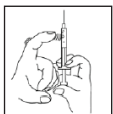
EMD Serono, INC.  
Rockland, MA 02370 EE. UU.

Revisado en octubre de 2013

##### Paso 2: Determinación de la dosis en la jeringa para inyección

Su médico le indicará la dosis específica de Gonal-<sup>®</sup> RFF que se debe administrar.

##### Paso 3: Preparación de la dosis

12. Quite la envoltura de la aguja roja 29 G de 1/2" para inyección. Enrosque la aguja para inyección en la jeringa y quite el protector de la aguja.
13. Invierta la jeringa con la aguja 29 G de 1/2" para inyección apuntando hacia arriba, golpee suavemente la jeringa y presione el émbolo hasta expulsar todas las burbujas de aire. Podría tener que repetir este paso si no salen todas las burbujas de aire. Empuje suavemente el émbolo hasta que salga una gota de líquido por la punta de la aguja. 
14. Vuelva a tapar la aguja 29 G de 1/2" para inyección mientras prepara el lugar en el que se inyectará. Con cuidado, deje la aguja sobre una superficie plana y limpia. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie.

Ahora está lista para colocarse la inyección.

##### Paso 4: Inyección de la dosis

Su médico, el personal de enfermería o el farmacéutico deben indicarle cómo aplicarse la inyección. Inyéctese la dosis indicada según las instrucciones. Los lugares de inyección habituales son la piel del abdomen en la zona del estómago, la parte superior del brazo o la parte superior de la pierna. Cambie el lugar de inyección todos los días para reducir al mínimo las molestias.



15. Debe desechar todas las agujas en un envase adecuado para objetos cortopunzantes según le indique su médico.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el envase lo permitan.

#### CÓMO SE SUMINISTRA

Gonal-<sup>®</sup> RFF (folitropina alfa para inyección) se suministra en forma estéril y liofilizada en ampollas de dosis única que contienen 82 UI con diluyente (agua estéril para inyección, USP) en una jeringa precargada. Después de reconstituir el medicamento con el diluyente según las instrucciones, cada ampolla permite administrar una dosis de 75 UI. Las ampollas de medicamento liofilizado pueden almacenarse en el refrigerador o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C o entre 36 °F y 77 °F). Protéjalas de la luz. Use el medicamento de inmediato luego de la reconstitución. Deseche el material sin usar.

El agua estéril para inyección, USP se suministra en una jeringa precargada. El envase incluye agujas distintas para reconstituir (18 G) y para administrar (29 G) el medicamento.

Nota: No se ha incorporado ninguna sustancia antimicrobiana ni de otro tipo al agua estéril para inyección destinada a usarse en las ampollas de dosis única.