"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4480

BUENOS AIRES, 31 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006584-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto GONAL-F / FOLITROPINA ALFA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, 37,5 UI; 75 UI; 150 UI; 450 UI; 1050 UI, autorizado por el Certificado Nº 45.793.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 225 a 226 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4480

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 94 a 138 y 140 a 190, desglosando de fojas 94 a 108 y 140 a 156, para la Especialidad Medicinal denominada GONAL-F / FOLITROPINA ALFA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, 37,5 UI; 75 UI; 150 UI; 450 UI; 1050 UI, propiedad de la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.793 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-006584-12-2

DISPOSICIÓN Nº

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4480

4480

PROYECTO DE PROSPECTO

GONAL-f®
Folitropina alfa

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

37,5 UI (2,8 microgramos)
75 UI (5,5 microgramos)
150 UI (11 microgramos)

Venta bajo receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de GONAL-f® 37,5 UI contiene:

Folitropina alfa* (r-hFSH) .....37,5 UI (2,8 µg)
Sacarosa.....30 mg
Fostato disódico dihidrato .....1.11 mg
Fosfato monosódico monohidrato .....0.45 mg
Metionina .....0.1 mg
Polisorbato 20 .....0.05 mg
Ácido fosfórico concentrado .....cs
Hidróxido sódico .....cs

Cada jeringa prellenada con solvente contiene:
Agua para inyectable .....1 mL

Cada vial de GONAL-f® 75 UI contiene:

Folitropina alfa* (r-hFSH) .....75 UI (5,5 µg)
Sacarosa.....30 mg
Fostato disódico dihidrato .....1.11 mg
Fosfato monosódico monohidrato .....0.45 mg
Metionina .....0.1 mg
Polisorbato 20 .....0.05 mg
Ácido fosfórico concentrado .....cs
Hidróxido sódico .....cs

Cada jeringa prellenada con solvente contiene:
Agua para inyectable .....1 mL

Cada vial de GONAL-f® 150 UI contiene:

Folitropina alfa* (r-hFSH) .....150 UI (11 µg)
Sacarosa.....30 mg
Fostato disódico dihidrato .....1.11 mg
Fosfato monosódico monohidrato .....0.45 mg
Metionina .....0.1 mg

Polisorbato 20 .....0.05 mg
Ácido fosfórico concentrado .....cs
Hidróxido sódico .....cs

Cada jeringa prellenada con solvente contiene:
Agua para inyectable .....1 mL

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 hCG.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit severo de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f

se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.
En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida).

	GONAL-f (n = 130)	**FSH urinaria (n = 116)**
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

POSOLOGÍA Y FORMA 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.

Posología

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 de 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.Ver sección Propiedades farmacodinámicas

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.

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 o, preferiblemente, 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 microgramos 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 hCG (ver la sección Avertencias y precauciones especiales de empleo). 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 técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación 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 (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); 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).

Al cabo de 24 -48 horas de la última inyección de GONAL-f, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

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 su secreción. 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.

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 gonadotropina coriónica humana (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.

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

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de 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 IIU.

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

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

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

GONAL-f no debe utilizarse en la población de edad avanzada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

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

99

Población pediátrica

GONAL-f no debe utilizarse en la población pediátrica.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruídos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y administración de GONAL-f polvo y disolvente para solución inyectable, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones y el prospecto.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:
- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de 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 un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios , niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en la anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en las TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas). 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, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.
El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermiogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

GONAL-f contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones clínicamente significativas con medicamentos durante el tratamiento con GONAL-f.

Datos preclínicos 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, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

ANMAT FOLIO 103

Se han observado trastomos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos períodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).
En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección Indicaciones terapéuticas).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo).

En casos muy raros puede producirse tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo).

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

FOLIO 104

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos
Frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica leveo moderado (incluida la sintomatología relacionada)
Poco frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo)
Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

FOLIO 105

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

SOBREDOSIFICACIÓN

Los efectos de una sobredosis de GONAL-f son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

GONAL-f® 37,5 UI (2,8 µg): envases con 1, 3, 5, 6, 10 ó 12 viales con polvo liofilizado y las correspondientes jeringas prellenadas con solvente para la reconstitución.

GONAL-f® 75 UI (5,5 µg) y GONAL-f® 150 UI (11 µg): envases con 1, 3, 6, 9 ó 12 viales con polvo liofilizado y las correspondientes jeringas prellenadas con solvente para la reconstitución.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para uso único e inmediato tras la primera apertura y reconstitución.

GONAL-f se debe reconstituir con el disolvente antes de su utilización (ver la sección "Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f" del prospecto).

GONAL-f se puede reconstituir conjuntamente con lutropina alfa y administrarse simultáneamente en una misma inyección. En este caso, la lutropina alfa debe reconstituirse primero y luego utilizarse para reconstituir el polvo de GONAL-f.

Los estudios han mostrado que la administración concomitante de lutropina alfa no altera significativamente la actividad, la estabilidad ni las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los principios activos.

La solución reconstituida no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Advertencia para éste y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica.
No repita el medicamento sin indicación del médico.
No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro. No use medicamentos vencidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No: 45.793

Elaborado en: Merck Serono S.p.A., Zona Industriale di Modugno, Bari - Italia.

Importado y distribuido por: Merck Química Argentina S.A.I.C.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

Fuente: EU SPC LAB PL Follitropin alfa 0109-II 2011May12 D25
Última revisión: Marzo 2012

FOLIO 107

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y DISOLVENTE DE GONAL-f

- En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f.
- Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.

1. Lávese las manos y busque un lugar limpio

- Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

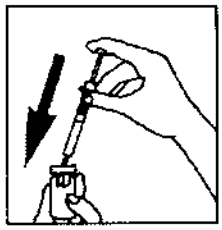
2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:

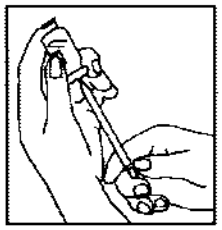
- 1 jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
- 1 vial que contiene GONAL-f (el polvo blanco).
- 1 aguja para la preparación.
- 1 aguja fina para la inyección debajo de la piel.

No se entregan con el envase:
- 2 torundas empapadas en alcohol.
- 1 recipiente para objetos cortantes.

3. Preparación de la solución

- Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
- Coloque la aguja para la preparación en la jeringa precargada de disolvente, introdúzcala en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente. Gírelo lentamente, sin quitar la jeringa. No lo agite.
- Compruebe que la solución resultante es transparente y no contiene partículas.
- Ponga el vial boca abajo y extraiga suavemente la solución con la jeringa, tirando del émbolo.
- Retire la jeringa del vial y depósitela con cuidado. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.



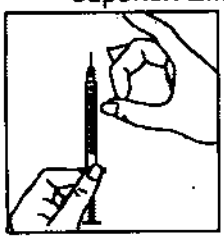


(Si le han recetado más de un vial de GONAL-f, vuelva a inyectar lentamente la solución en otro vial de polvo, hasta disolver la cantidad prescrita de viales de polvo. Si le han recetado lutropina alfa además de GONAL-f, usted también puede mezclar los dos medicamentos como alternativa a inyectar cada producto por separado. Después de disolver el polvo de lutropina alfa, cargue la solución en la jeringa y vuelva a inyectarla en el vial que contiene GONAL-f. Una vez que se haya disuelto el polvo, extraiga la solución con la jeringa. Compruebe si existen partículas, como se indica más arriba, y no utilice la solución si no es transparente. Se pueden disolver hasta 3 envases de polvo en 1 ml de disolvente).

FOLIO 108

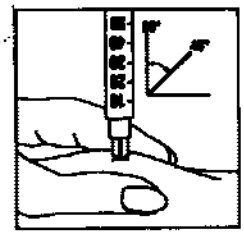
4. Preparación de la jeringa para la inyección

- Ponga ahora la aguja fina.
- Elimine las posibles burbujas de aire. Si ve alguna burbuja en la jeringa, tome ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



5. Inyección de la dosis

- Inyéctese la solución inmediatamente: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
- Limpie la zona elegida de la piel con un algodón empapado en alcohol, con un movimiento circular.
- Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos.
- Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.
- Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con un algodón empapado en alcohol, realizando un movimiento circular.



6. Después de la inyección

Deseche todo el material: Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura todas las agujas y envases de vidrio vacíos, preferiblemente en el recipiente para objetos cortantes. Se debe desechar cualquier porción de la solución no utilizada.

4480

140

PROYECTO DE PROSPECTO

GONAL-f®
Folitropina alfa

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

450 UI/0,75 mL (33 microgramos/0,75 mL)
1050 UI/1,75 mL (77 microgramos/1,75 mL)

Venta bajo receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de GONAL-f 450 UI/0,75 mL contiene:

Folitropina alfa* (r-hFSH) .....450 UI (33 µg)
Sacarosa.....30 mg
Fostato disódico dihidrato .....1.11 mg
Fosfato monosódico monohidrato .....0.45 mg
Ácido fosfórico concentrado .....cs
Hidróxido sódico .....cs

Cada jeringa prellenada con solvente contiene:
Alcohol bencílico .....0.9 %
Agua para inyectable .....csp 1 mL

Luego de la reconstitución la dosis máxima extraible es de 450 UI.

Cada vial de GONAL-f 1050 UI/1,75 mL contiene:

Folitropina alfa* (r-hFSH) .....1050 UI (77 µg)
Sacarosa.....30 mg
Fostato disódico dihidrato .....1.11 mg
Fosfato monosódico monohidrato .....0.45 mg
Ácido fosfórico concentrado .....cs
Hidróxido sódico .....cs

Cada jeringa prellenada con solvente contiene:
Alcohol bencílico .....0.9 %
Agua para inyectable .....csp 2 mL

Luego de la reconstitución la dosis máxima extraible es de 1050 UI.

RA

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En mujeres adultas

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- GONAL-f, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos

- GONAL-f está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 hCG.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit severo de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios.

En estudios clínicos comparativos de r-hFSH (folitropina alfa) y FSH urinaria en las técnicas de reproducción asistida (ver tabla a continuación) y en inducción a la ovulación, GONAL-f se mostró más potente que la FSH urinaria en términos de una dosis total menor necesaria y un periodo de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.
En las técnicas de reproducción asistida, GONAL-f, a una dosis total menor y durante un periodo de tratamiento más corto que la FSH urinaria, permitió la recuperación de un número mayor de ovocitos, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla: Resultados del estudio GF 8407 (estudio paralelo aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de GONAL-f con la FSH urinaria en técnicas de reproducción asistida).

	GONAL-f (n = 130)	FSH urinaria (n = 116)
Número de ovocitos recuperados	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Días de estimulación con FSH requeridos	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dosis total de FSH requerida (número de ampollas de FSH 75 UI)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necesidad de aumentar la dosis (%)	56,2	85,3

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los criterios listados.

Eficacia clínica y seguridad en varones

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

POSOLOGÍA Y FORMA 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.

Posología

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 de 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.Ver sección Propiedades farmacodinámicas.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f.

143

La siguiente tabla muestra el volumen que debe inyectarse para administrar la dosis prescrita:

Dosis (UI)	Volumen a Inyectar (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

La siguiente inyección debe ponerse a la misma hora, al día siguiente.

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.

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 o, preferiblemente, 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 microgramos 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 hCG (ver la sección Avertencias y precauciones especiales de empleo). 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 técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación 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 (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); 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).

Al cabo de 24 -48 horas de la última inyección de GONAL-f, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

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 su secreción. 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.

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 gonadotropina coriónica humana (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.

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

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de 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 IIU.

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

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

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

145

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

GONAL-f no debe utilizarse en la población de edad avanzada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de GONAL-f en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

GONAL-f no debe utilizarse en la población pediátrica.

Forma de administración

GONAL-f está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección de GONAL-f debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración de GONAL-f sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruídos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Como GONAL-f multidosis está pensado para varias inyecciones, deben darse instrucciones claras a los pacientes a fin de evitar un uso inadecuado de la presentación multidosis.

Debido a una reactividad local al alcohol bencílico, no debe utilizarse el mismo lugar de inyección en días consecutivos.

Los viales individuales reconstituidos deben utilizarse en un solo paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y administración de GONAL-f polvo y disolvente para solución inyectable, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones y el prospecto.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

- Fallo testicular primario.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

GONAL-f es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de 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 un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del

tamaño de los ovarios , niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en la anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en las TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones Posología y forma de administración y Reacciones Adversas). 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, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.
El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

AMALAT FOLIO 148

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f/hCG. GONAL-f no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

RA Se recomienda practicar espermiogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

149

GONAL-f contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización concomitante de GONAL-f con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones clínicamente significativas con medicamentos durante el tratamiento con GONAL-f.

Datos preclínicos 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, adicionales a los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

En conejos, tanto la formulación reconstituida con alcohol bencílico al 0,9 %, como el alcohol bencílico al 0,9 % solo, provocaron una ligera hemorragia e inflamación subaguda tras una única inyección subcutánea o cambios leves inflamatorios y degenerativos tras una única inyección intramuscular, respectivamente.

Se han observado trastornos de la fertilidad en ratas expuestas a dosis farmacológicas de folitropina alfa (≥ 40 UI/kg/día) durante largos períodos de tiempo, mostrando una disminución de la fecundidad.

La administración de dosis altas (≥ 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).
En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de GONAL-f.

Lactancia

GONAL-f no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

GONAL-f está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección Indicaciones terapéuticas).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia de GONAL-f sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo).

En casos muy raros puede producirse tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo).

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos
Frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica leveo moderado (incluida la sintomatología relacionada)
Poco frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo)
Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

SOBREDOSIFICACIÓN

Los efectos de una sobredosis de GONAL-f son desconocidos; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (ver sección Avertencias y precauciones especiales de empleo).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

152

PRESENTACIONES

GONAL-f 450 UI/0,75 mL (33 µg/0,75 mL): envase con un vial de polvo y una jeringa precargada de disolvente para la reconstitución y 7 jeringuillas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL (77 µg/1,75 mL): envase con un vial de polvo y una jeringa precargada de disolvente para la reconstitución y 15 jeringuillas desechables para la administración, graduadas en unidades de FSH.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida es estable durante 28 días a temperatura igual o inferior a 25°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

GONAL-f 450 UI/0,75 mL (33 microgramos/0,75 mL) se debe reconstituir con 1 mL del disolvente suministrado, antes de su utilización.
El preparado GONAL-f 450 UI/0,75 mL (33 microgramos/0,75 mL) no se debe reconstituir con ningún otro envase de GONAL-f.

GONAL-f 1050 UI/1,75 mL (77 microgramos/1,75 mL) se debe reconstituir con los 2 mL del disolvente suministrado, antes de su utilización.
El preparado GONAL-f 1050 UI/1,75 mL (77 microgramos/1,75 mL) no se debe reconstituir con ningún otro envase de GONAL-f.

La jeringa precargada de disolvente se debe utilizar sólo para la reconstitución y a continuación se eliminará de acuerdo con las exigencias locales. La caja de GONAL-f multidosis incluye una serie de jeringuillas para la administración, graduadas en unidades de FSH. Alternativamente, se puede utilizar una jeringa de 1 mL, graduada en mL, con una aguja fija para la administración subcutánea (ver la sección "Cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f" del prospecto).

La solución reconstituida no se debe administrar si contiene partículas o no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Advertencia para éste y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica.
No repita el medicamento sin indicación del médico.
No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro. No use medicamentos vencidos.

MARIA EUGENIA PUTTI

4480

153

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No: 45.793

Elaborado en: Merck Serono S.p.A., Zona Industriale di Modugno, Bari - Italia.

Importado y distribuido por: Merck Química Argentina S.A.I.C.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

Fuente: EU SPC LAB PL Follitropin alfa 0109-II 2011May12 D25
Última revisión: Marzo 2012

154

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CÓMO PREPARAR Y USAR EL POLVO Y DISOLVENTE DE GONAL-f

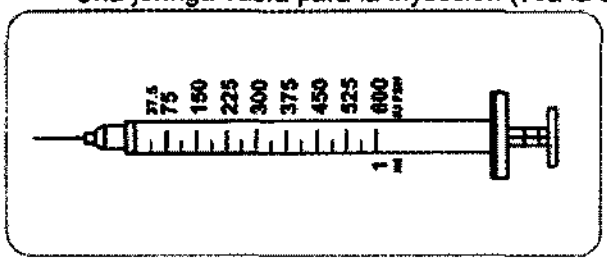
- En este apartado se le explica cómo preparar y usar el polvo y el disolvente de GONAL-f.
- Antes de comenzar la preparación, lea primero íntegramente estas instrucciones.
- Póngase la inyección a la misma hora cada día.

1. Lávese las manos y busque un lugar limpio

- Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Un lugar adecuado es una mesa limpia o una superficie de la cocina.

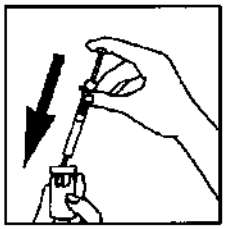
2. Reúna y disponga todo lo que vaya a necesitar:

- 2 torundas empapadas en alcohol.
- La jeringa precargada que contiene el disolvente (el líquido transparente).
- El vial que contiene GONAL-f (el polvo blanco).
- Una jeringa vacía para la inyección (vea la siguiente figura).



3. Preparación de la solución

- Quite las cápsulas de cierre protectoras del vial de polvo y de la jeringa precargada.
- Coja la jeringa precargada, introduzca la aguja en el vial de polvo e inyecte lentamente todo el disolvente en el vial que contiene el polvo.
- Retire la jeringa del vial y deséchela (coloque la cápsula de cierre protectora para evitar lesiones).
- Este vial contiene varias dosis de GONAL-f. Deberá guardarlo varios días y extraer sólo la dosis recetada cada día.

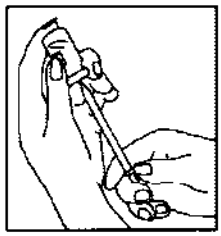


4. Preparación de la jeringa para la inyección

- Gire suavemente el vial de GONAL-f preparado en el punto 3, sin agitar. Compruebe que la solución sea límpida y no contenga ninguna partícula.

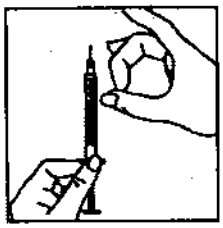
155

- Tome la jeringa para inyección y llénela de aire, tirando del émbolo hasta la dosis correcta en unidades internacionales (UI de FSH).
- Introduzca la aguja en el vial, coloque el vial boca abajo e inyéctele el aire.
- Extraiga la dosis recetada de GONAL-f con la jeringa para la administración, tirando del émbolo hasta que alcance la dosis correcta en UI de FSH.



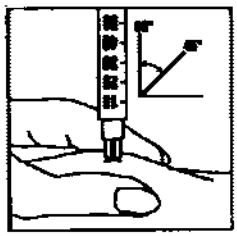
5. Eliminación de las burbujas de aire

- Si ve burbujas de aire en la jeringa, sostenga ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa, hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo, hasta que las burbujas de aire desaparezcan.



6. Inyección de la dosis

- Inyecte inmediatamente la solución: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., en el vientre, en la parte delantera del muslo). Para reducir al mínimo la irritación de la piel, seleccione cada día un lugar diferente para inyectarse.
- Limpie la zona eligida de la piel con un algodón empapado en alcohol, con un movimiento circular.
- Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos.
- Inyecte debajo de la piel, empujando lentamente el émbolo, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución.
- Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con un algodón empapado en alcohol, realizando un movimiento circular.



156

7. Después de la inyección

- Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente y de manera segura las jeringas utilizadas, preferiblemente en un recipiente para objetos cortantes.
- Conserve el vial de vidrio con la solución preparada en un lugar seguro, ya que tal vez lo vuelva a necesitar. La solución preparada es únicamente para su uso y no debe administrarse a otros pacientes.
- Para las siguientes inyecciones con la solución preparada de GONAL-f, repita los pasos 4 a 7.