

de la inyección (enrojecimiento leve en un paciente después de la inyección de dosis única y hematomas en dos pacientes después de la inyección multidosis). Al examinar a las pacientes, se observó dolor transitorio leve a moderado en dos pacientes tratadas con la dosis única de Gonal-[®] y en cinco de las tratadas con múltiples dosis de Gonal-[®]. Las afecciones que aparecen a continuación se han observado después de embarazos logrados con tratamientos con Gonal-[®] en estudios clínicos comparativos:

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

Se informaron dos casos de malformaciones cardíacas congénitas en niños nacidos de embarazos logrados con el tratamiento con Gonal-[®] y hCG en los estudios clínicos 5642 y 5727 sobre Gonal-[®]. Además, un embarazo logrado en el estudio 5533 gracias al tratamiento con Gonal-[®] y hCG presentó complicaciones causadas por la aparente falta de crecimiento intrauterino y fue interrumpido ante la sospecha de anomalías congénitas. No se realizó ningún diagnóstico específico. La incidencia no supera la observada en la población general. Durante el tratamiento con menotropina, se han observado las siguientes reacciones adversas:

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

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

Hombres:

La seguridad de Gonal-[®] se evaluó en tres estudios clínicos para inducir la espermatogénesis y la fertilidad en los que participaron 72 pacientes, 56 de los cuales recibieron Gonal-[®]. Durante el tratamiento con Gonal-[®], se observaron 123 efectos adversos, incluidos 7 efectos graves, en 34 de los 56 pacientes.

En el Estudio 5844, se observaron 21 efectos adversos, incluidos 4 efectos graves, en 14 de los 26 pacientes (53,8%) tratados con Gonal-[®]. Los efectos que se produjeron en más de un paciente fueron varicocele (4) y reacciones en el lugar de la inyección (4). Los 4 efectos adversos graves fueron: cirugía testicular debido a una criptorquidia, que ya existía antes del estudio, hemoptisis, un quiste pilonidal infectado y linfadenopatía asociada con una infección producida por el virus de Epstein-Barr. En el Estudio 6410, se observaron 3 efectos adversos en 2 de 8 pacientes (24%) tratados con Gonal-[®]. Se informó sólo un efecto adverso grave: una cirugía debido a una ginecomastia que ya existía desde el punto de partida. En el análisis provisional del Estudio 6793, 18 de 22 pacientes (81,8%) informaron un total de 99 efectos adversos durante el tratamiento con Gonal-[®]. Los efectos adversos más frecuentes con una relación posible, probable o segura con el medicamento del estudio y observados en más de dos pacientes fueron los siguientes: acné (45 episodios en 13 pacientes [59%]); dolor de mamas (4 episodios en 3 pacientes [13,6%]), y fatiga, ginecomastia y dolor en el lugar de la inyección (cada uno fue informado como 2 episodios por 2 pacientes [9,1%]). Un solo paciente en el análisis provisional informó 2 efectos adversos graves (hospitalización debido al uso excesivo del medicamento y depresión).

Los 56 pacientes que recibieron Gonal-[®] en los Estudios 5844, 6410 y 6793 se administraron un total de 12 026 inyecciones de Gonal-[®]. Las inyecciones fueron bien toleradas, con reacciones nulas o escasas (enrojecimiento, hinchazón, hematomas y picazón), según informaron los pacientes para el 93,3% de las inyecciones. Se informaron reacciones moderadas a severas, principalmente dolor, para el 4,8% de las inyecciones, y no hubo autoevaluaciones para el 1,9% de las inyecciones.

SOBREDOSIS

Además del riesgo de hiperestimulación ovárica y gestaciones múltiples (consulte "Advertencias"), se desconocen las consecuencias de la sobredosis grave con Gonal-[®] (foltropina alfa inyectable).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Con cada vial multidosis de Gonal-[®], se obtienen 450 UI o 1050 UI de foltropina alfa, respectivamente.

Dosificación:

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

Se debe usar la dosis más baja que permita lograr buenos resultados. A lo largo del tratamiento, las dosis de Gonal-[®] pueden ser de hasta 300 UI al día, según la respuesta individual de cada paciente. Se debe administrar Gonal-[®] hasta que el estradiol sérico y las ecografías vaginales indiquen un desarrollo folicular adecuado. Generalmente, se observa una respuesta después de 5 a 7 días. Los intervalos de seguimiento subsiguientes se deben basar en las respuestas individuales de las pacientes. Se recomienda que la dosis inicial del primer ciclo sea de 75 UI de Gonal-[®] al día, administradas por vía subcutánea. Se puede considerar un aumento de la dosis de hasta 37,5 UI después de 14 días. La dosis también se puede aumentar en esta misma proporción, si es necesario, cada 7 días. La duración del tratamiento no debe exceder los 35 días, a menos que un incremento del E2 indique un desarrollo folicular inminente. Para completar el desarrollo folicular y lograr la ovulación cuando no hay un incremento súbito de la LH endógena, se debe administrar gonadotropina coriónica (hCG; 5000 unidades USP) un día después de la última dosis de Gonal-[®]. Se debe suspender la administración de gonadotropina coriónica si la cantidad de estradiol sérico es superior a 2000 pg/ml. Si los ovarios presentan un agrandamiento anómalo o se produce dolor abdominal, se debe suspender el tratamiento con Gonal-[®], no se debe administrar hCG y se debe aconsejar a la paciente no tener relaciones sexuales. Esto puede reducir las probabilidades de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica y, en caso de que se produzca la ovulación espontánea, puede reducir las probabilidades de una gestación múltiple. Se debe hacer una consulta de seguimiento durante la fase luteínica.

La dosis inicial administrada en los ciclos subsiguientes debe personalizarse para cada paciente, según la respuesta de cada una en el ciclo precedente. Generalmente, no se recomiendan las dosis de FSH superiores a las 300 UI al día. Al igual que en el ciclo inicial, se deben administrar 5000 unidades USP de hCG un día después de la última dosis de Gonal-[®] para completar el desarrollo folicular e inducir la ovulación. Estas precauciones deben seguirse para minimizar el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se debe alentar a la pareja a tener relaciones sexuales diariamente, desde el día anterior a la administración de hCG y hasta que la ovulación se haga evidente según los índices usados para la determinación de la actividad prostegacional. Se debe tener cuidado para asegurar la inseminación. Teniendo en cuenta los índices y parámetros mencionados, debe quedar claro que, a menos que esté dispuesto a dedicar gran parte de su tiempo a estas pacientes y a familiarizarse con los análisis clínicos necesarios y realizarlos, el médico no debería administrar Gonal-[®].

Técnicas de reproducción asistida: Al igual que en el tratamiento de las pacientes con infertilidad oligoanovulatoria, la dosis de Gonal-[®] administrada para estimular el desarrollo del folículo se debe personalizar para cada paciente. Para las técnicas de reproducción asistida, el tratamiento con Gonal-[®] se debe iniciar en la fase folicular temprana (día 2 ó 3 del ciclo) con una dosis de 150 UI al día, hasta lograr un desarrollo folicular suficiente. En la mayoría de los casos, el tratamiento no debe exceder los 10 días. En pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida, en quienes el nivel de gonadotropina endógena está inhibida, la dosis inicial de Gonal-[®] debe ser de 225 UI al día. El tratamiento se debe continuar hasta que por medio de ecografías y la medición de la cantidad de estradiol sérico se determine que existe un desarrollo folicular adecuado. Se puede considerar ajustar la dosis después de 5 días sobre la base de la respuesta de cada paciente; la frecuencia del ajuste subsiguiente de la dosificación no debe ser superior a 3 ó 5 días y de no más de 75-150 UI adicionales en cada ajuste. No se recomienda administrar dosis mayores de 450 UI al día. Cuando el desarrollo folicular sea evidente, se debe administrar hCG (de 5000 a 10 000 unidades USP) para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de ovocitos. Se debe suspender la administración de hCG si los ovarios presentan un agrandamiento anómalo en el último día del tratamiento. Esto debería reducir el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico:

La dosis de Gonal-[®] (foltropina alfa inyectable) para estimular la espermatogénesis se debe personalizar para cada paciente. Se debe administrar Gonal-[®] junto con hCG. Antes del tratamiento concomitante con Gonal-[®] y hCG, se requiere un pretratamiento con hCG sola (de 1000 a 2250 unidades USP dos o tres veces a la semana). Se debe continuar el tratamiento durante un período suficiente para lograr una concentración de testosterona sérica dentro de los parámetros normales. Tal pretratamiento puede requerir de tres a seis meses, y puede ser necesario aumentar la dosis de hCG para lograr la concentración normal de testosterona sérica.

Después de alcanzar la concentración normal de testosterona sérica, la dosis recomendada de Gonal-[®] es de 150 UI administradas por vía subcutánea tres veces a la semana, y la dosis recomendada de hCG es de 1000 unidades USP (o la dosis requerida para mantener la concentración de testosterona sérica dentro de los parámetros normales) tres veces a la semana. Se debe utilizar la dosis más baja de Gonal-[®] necesaria para inducir la espermatogénesis. Si la azoospermia persiste, la dosis de Gonal-[®] se puede aumentar hasta una dosis máxima de 300 UI tres veces a la semana. Puede ser necesario administrar Gonal-[®] durante hasta 18 meses para lograr la espermatogénesis adecuada.

Administración:

Vial multidosis de 450 UI:

Disuelva el contenido de un vial multidosis (450 UI) con 1 ml de solución inyectable bacteriostática (0,9% de benzyl alcohol), USP. Se obtendrá una concentración de 600 UI/ml. Si el producto se diluye como se indica, se obtendrá el equivalente a seis dosis de 75 UI.

Vial multidosis de 1050 UI:

Disuelva el contenido de un vial multidosis (1050 UI) con 2 ml de solución inyectable bacteriostática (0,9% de benzyl alcohol), USP. Se obtendrá una concentración de 600 UI/ml. Si el producto se diluye como se indica, se obtendrá el equivalente a catorce dosis de 75 UI. Se debe aconsejar a los pacientes que utilicen las jeringas incluidas, calibradas en unidades FSH (UI FSH) para la administración. La jeringa calibre 27 (vea la figura de abajo) tiene marcas de dosis de 37,5 UI a 600 UI FSH para utilizarla con Gonal-[®] Multidosis. Se debe aconsejar a las pacientes que utilicen una dosis específica de Gonal-[®] Multidosis. El médico, enfermero o farmacéutico debe mostrar al paciente cómo encontrar en la jeringa la marca que corresponde a la dosis recetada.

Instrucciones para pacientes sobre cómo usar el vial de Gonal-[®] Multidosis

Paso 1: Mezcle (disuelva) el contenido del vial de Gonal-[®] Multidosis

- Lávese las manos con agua y jabón.
- Con el pulgar, quite la tapa plástica del vial de Gonal-[®] Multidosis.
- Limpie la parte superior del tapón del vial con una toallita empapada con alcohol.
- Con cuidado, gire la tapa de aguja para extraerla de la jeringa con la etiqueta "Solución inyectable bacteriostática, USP". No toque la aguja ni permita que la aguja toque ninguna superficie.
- Coloque la aguja de la jeringa con la solución en posición derecha y vertical sobre el centro marcado del tapón de goma del vial con el polvo de Gonal-[®] Multidosis. Mantenga la aguja derecha en posición vertical mientras la inserta en el centro del tapón; de lo contrario, será difícil presionar el émbolo. Lentamente, inyecte la solución en el vial presionando el émbolo de la jeringa. Después de inyectar toda la solución en el vial, quite la aguja y deséchela inmediatamente en forma segura, en un recipiente adecuado. No utilice esta aguja para administrarse la dosis.
- No agite el vial. Si se forman burbujas, espere unos minutos hasta que desaparezcan. El líquido del medicamento debe ser claro.

Paso 2: Prepare la dosis

- Limpie el tapón de goma del vial con Gonal-[®] Multidosis líquido con una toallita empapada con alcohol.
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja. No toque la aguja ni permita que la aguja toque ninguna superficie. Sostenga con firmeza el vial de Gonal-[®] Multidosis líquido sobre una superficie plana e inserte la aguja a través del centro del tapón de goma.
- Sin quitar la aguja, levante el vial y delo vuelta con la aguja apuntando hacia el techo. Con la punta de la aguja dentro del líquido, lentamente, tire del émbolo hacia atrás hasta que la jeringa se llene hasta un poco más arriba de la marca de su dosis recetada. Luego, sin quitar la aguja del vial, lentamente ajuste el émbolo a su dosis recetada; esto eliminará las burbujas que se hayan formado.
- Verifique que el émbolo esté a la altura de su dosis recetada.
- Quite del vial la aguja de la jeringa.
- Inyéctese la dosis recetada como se lo indicó su médico. Los fármacos de administración parenteral deben revisarse visualmente para detectar la presencia de partículas y la posible decoloración antes de administrarlos.

PRESENTACIÓN

Gonal-[®] (foltropina alfa inyectable) se presenta como un producto liofilizado estéril en viales multidosis con 600 UI o 1200 UI para obtener 450 UI y 1050 UI de FSH, respectivamente, después de su disolución (con solución inyectable bacteriostática, USP, con 0,9% de benzyl alcohol como conservante). Cada caja contiene jeringas con agujas calibre 27 de 0,5 pulgadas, calibradas en unidades de FSH (UI FSH), que deben utilizarse para la administración.

Los viales multidosis del producto liofilizado deben conservarse refrigerados a a temperatura ambiente (2-25 °C/36-77 °F). Después de la disolución, el vial multidosis debe conservarse refrigerado o a temperatura ambiente (2-25 °C/36-77 °F). Proteja el producto de la luz. Deseche cualquier material sobrante después de 28 días. Las siguientes combinaciones están disponibles:

- 1 vial de Gonal-[®] Multidosis con 450 UI, 1 jeringa precargada con 1 ml de solución inyectable bacteriostática, USP (0,9% de benzyl alcohol), y 6 jeringas calibradas en unidades de FSH (UI FSH) para inyecciones NDC 44087-9030-1

- 1 vial de Gonal-[®] Multidosis con 1050 UI, 1 jeringa precargada con 2 ml de solución inyectable bacteriostática, USP (0,9% de benzyl alcohol), y 15 jeringas calibradas en unidades de FSH (UI FSH) para inyecciones NDC 44087-9070-1

Sólo Rx

Fabricado por: EMD Serono, Inc., Rockland, MA 02370 EE. UU.

Revisado: enero de 2007

GONAL-[®] Multidosis (foltropina alfa inyectable)



Prospecto informativo para pacientes

Este prospecto contiene información sobre Gonal-[®] Multidosis. Su médico le recetó este medicamento para el tratamiento de su infertilidad. Para poder prepararlo y utilizarlo, debe leer detenidamente estas instrucciones y pedir a su médico, enfermero o farmacéutico que le explique lo que no entienda. Conserve este prospecto. Puede necesitarlo nuevamente más adelante.

¿Qué es Gonal-[®] Multidosis?

Gonal-[®] Multidosis es una hormona inyectable que se presenta en un vial de vidrio con tapón. Dentro del vial, la hormona se encuentra en polvo. La caja con el vial también incluye una jeringa con la etiqueta "Solución inyectable bacteriostática, USP". Esta solución se debe mezclar con el polvo blanco dentro del vial para obtener una solución líquida y clara para inyección. La caja también incluye jeringas para administrar Gonal-[®] Multidosis. Estas jeringas no deben utilizarse para administrar otro medicamento. Gonal-[®] Multidosis se vende sólo con receta.

Gonal-[®] Multidosis contiene foltropina alfa, que es similar a la foltropina humana (FSH). La FSH pertenece al grupo de hormonas relacionadas con la reproducción de los seres humanos. En las mujeres, la FSH hace que los ovarios produzcan óvulos. En los hombres, provoca la producción de esperma.

La hormona de Gonal-[®] Multidosis se elabora para cumplir las normas de calidad y pureza. No se puede administrar por vía oral, porque los ácidos del estómago destruirían la hormona antes de que se absorbiera en el cuerpo. En general, la inyección de Gonal-[®] Multidosis se administra todos los días en el caso de las mujeres y tres veces a la semana en los hombres. Se la receta a pacientes que necesitan un reemplazo o complemento hormonal para producir óvulos o esperma.

El vial de 450 UI (33 µg) de Gonal-[®] Multidosis contiene 600 UI del fármaco para obtener 450 UI en muchas dosis diarias más pequeñas. Se obtienen entre dos y seis de las dosis diarias comúnmente recetadas.

El vial de 1050 UI (77 µg) de Gonal-[®] Multidosis contiene 1200 UI del fármaco para obtener 1050 UI en muchas dosis diarias más pequeñas. Se obtienen entre tres y catorce de las dosis diarias comúnmente recetadas.

Su médico o enfermero le indicará la cantidad de unidades (UI FSH) de Gonal-[®] que deberá administrarse al día y la cantidad de días que podrá utilizar el mismo vial. En cada vial, puede quedar una pequeña cantidad de medicamento que no pueda extraerse con una jeringa. Esto es normal. Debe desechar todo el medicamento que quede en el vial después de terminar su tratamiento.

Su médico, enfermero o farmacéutico le explicarán cómo administrarse la dosis recetada. Los lugares más frecuentes para aplicarse la inyección son la piel del abdomen, del brazo y del muslo.

IMPORTANTE

La solución líquida de Gonal-[®] puede conservarse refrigerada o a temperatura ambiente durante 28 días, como máximo, después de mezclar el polvo con la solución. No la congele. Deseche cualquier material sobrante después de 28 días.

Adminístrese sólo la dosis recetada. Contáctese con su médico de inmediato si accidentalmente se administra más que la dosis recetada.

¿Cuáles con los usos de Gonal-[®] Multidosis?

Los médicos que se especializan en infertilidad o salud reproductiva recetan Gonal-[®] Multidosis a quienes desean tener un bebé, pero por distintos motivos, necesitan asistencia médica. Después de un examen médico minucioso para establecer su estado de salud específico, es posible que su médico le recete Gonal-[®] Multidosis porque usted necesita un reemplazo o complemento hormonal como parte de su programa de tratamiento.

Gonal-[®] Multidosis puede administrarse a las mujeres que desean quedar embarazadas o a los hombres con una extraña enfermedad que afecta la producción de esperma. Es posible que éste sea uno de los medicamentos recetados como parte de un programa de tratamiento.

IMPORTANTE

No se administre Gonal-[®] Multidosis si tiene alergia a cualquiera de estos ingredientes:

- foltropina
- sacarosa
- fosfato de sodio
- benzyl alcohol

No se administre Gonal-[®] Multidosis si está embarazada o amamantando.

Afecciones que debe informar a su médico.

Si sufre cualquiera de las siguientes afecciones, asegúrese de decírselo a su médico antes de usar o de seguir usando Gonal-[®]:

- Sangrado anómalo del útero o de la vagina
- Inflamación, agrandamiento o dolor de los ovarios

- Cáncer en los órganos sexuales (útero, ovarios, testículos)
- Daño permanente de los órganos sexuales masculinos (testículos)
- Disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada
- Cáncer cerebral

Cómo preparar el vial de Gonal-[®] Multidosis para utilizarlo

Consulte a su médico, enfermero o farmacéutico para que le expliquen cómo preparar y administrarse Gonal-[®] Multidosis.

LEA ATENTAMENTE ESTOS PASOS ANTES DE PREPARAR O ADMINISTRAR GONAL-[®] MULTIDOSIS

Cómo prepararse

Asegúrese de tener todos los materiales que se enumeran a continuación antes de comenzar.

- vial de Gonal-[®] Multidosis (polvo blanco)
- una jeringa precargada, con la etiqueta "Solución inyectable bacteriostática, USP"
- una jeringa calibre 27 con marcas de dosis de 37,5 UI a 600 UI FSH para utilizarla con Gonal-[®] Multidosis
- toallitas empapadas con alcohol
- envase duro de plástico o de metal (como una lata de café vacía) adecuado para desechar de manera segura las agujas y jeringas usadas

Paso 1: Mezcle (disuelva) el contenido del vial de Gonal-[®] Multidosis

- Lávese las manos con agua y jabón.
- Con el pulgar, quite la tapa plástica del vial de Gonal-[®] Multidosis.
- Limpie la parte superior del tapón del vial con una toallita empapada con alcohol.
- Con cuidado, gire la tapa de aguja para extraerla de la jeringa con la etiqueta "Solución inyectable bacteriostática, USP". No toque la aguja ni permita que la aguja toque ninguna superficie.

- Coloque la aguja de la jeringa con la solución en posición derecha y vertical sobre el centro marcado del tapón de goma del vial con el polvo de Gonal-[®] Multidosis. Mantenga la aguja derecha en posición vertical mientras la inserta en el centro del tapón; de lo contrario, será difícil presionar el émbolo. Lentamente, inyecte la solución en el vial presionando el émbolo de la jeringa. La solución y el polvo blanco se mezclan y producen un líquido claro. Después de inyectar toda la solución en el vial, quite la aguja y deséchela inmediatamente en forma segura, en un recipiente adecuado. No utilice esta aguja para administrarse la dosis.

- No agite el vial. Si se forman burbujas, espere unos minutos hasta que desaparezcan. El líquido del medicamento debe ser claro.

IMPORTANTE

No utilice la solución líquida de Gonal-[®] Multidosis si contiene partículas. Informe de esto inmediatamente a su médico, enfermero o farmacéutico.

Paso 2: Regule su dosis en la jeringa para la inyección

Su médico le recetará una dosis determinada de Gonal-[®] Multidosis. Su médico, enfermero o farmacéutico le debe mostrar cómo encontrar en la jeringa la marca que corresponde a la dosis recetada (consulte la ilustración de abajo).

IMPORTANTE

Si su médico o enfermero le indica que aumente o disminuya la dosis durante un día o más, busque la marca de dosis correcta en la jeringa y realice el cambio indicado. Si tiene preguntas, contáctese con su médico o enfermero.

Paso 3: Prepare la dosis

- Limpie el tapón de goma del vial con Gonal-[®] Multidosis líquido con una toallita empapada con alcohol.
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja. No toque la aguja ni permita que la aguja toque ninguna superficie. Sostenga con firmeza el vial de Gonal-[®] Multidosis líquido sobre una superficie plana e inserte la aguja a través del centro del tapón de goma.
- Sin quitar la aguja, levante el vial y delo vuelta con la aguja apuntando hacia el techo. Con la punta de la aguja dentro del líquido, lentamente, tire del émbolo hacia atrás hasta que la jeringa se llene hasta un poco más arriba de la marca de su dosis recetada. Luego, sin quitar la aguja del vial, lentamente ajuste el émbolo a su dosis recetada; esto eliminará las burbujas que se hayan formado.

- Verifique que el émbolo esté a la altura de su dosis recetada.
- Quite del vial la aguja de la jeringa. No toque la aguja ni permita que la aguja toque ninguna superficie.

Ya puede administrarse la inyección.

Paso 4: Inyéctese la dosis

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

IMPORTANTE

Las jeringas proporcionadas con Gonal-[®] Multidosis están diseñadas para administrar sólo este producto. No las utilice para administrarse otros medicamentos u hormonas. Debe desechar todas las agujas que no utilice.

Paso 5: Guarde el vial de Gonal-[®] Multidosis entre usos

- Después de cada administración, el vial con Gonal-[®] Multidosis líquido debe mantenerse alejado de la luz y puede conservarse refrigerado o a temperatura ambiente, entre 36 y 77 °F (2-25 °C) hasta 28 días. De lo contrario, la potencia del medicamento puede disminuir. No lo conserve en la jeringa.

- Si está de viaje, mantenga el vial alejado de la luz y de las temperaturas extremas. No lo congele.

- Deje que la solución se adapte a la temperatura ambiente antes de administrarse la inyección.

- Verifique que la solución de Gonal-[®] sea clara. No la utilice si contiene partículas. Informe de esto de inmediato a su médico, enfermero o farmacéutico.

¿El uso de Gonal-[®] Multidosis produce efectos secundarios?

Su médico o miembro del equipo debe discutir con usted los riesgos y beneficios del uso de Gonal-[®] Multidosis. Como con cualquier medicamento, deberá informar a su médico sobre todos los efectos secundarios, los síntomas o los cambios físicos que experimente. Los efectos secundarios más frecuentes son: dolor de cabeza, quistes

ováricos, malestar estomacal, infecciones sinusales en las mujeres y pústulas, cansancio y dolor y agrandamiento de mamas en los hombres. Las inyecciones pueden provocar cierto malestar.

El uso de los medicamentos para la fertilidad puede provocar la fecundación de un óvulo o más. Esto puede ocasionar complicaciones para la madre y el nacimiento de dos o más bebés. La pérdida del embarazo (aborto espontáneo) es más frecuente en las mujeres que toman medicamentos para la fertilidad que en las mujeres que no lo hacen.

Gonal-^f es un medicamento potente, y se debe administrar la dosis más baja necesaria para lograr buenos resultados. Cuando se lo administra a mujeres, el médico debe realizar el seguimiento de la respuesta de la paciente con frecuencia para evitar la sobredosis, que puede ocasionar efectos secundarios graves, como los coágulos de sangre.

IMPORTANTE

Contáctese con su médico si se administra más Gonal-[®] de lo recetado o sufre dolor o hinchazón agudos del abdomen o la zona pélvica, fuerte malestar estomacal, vómitos y aumento de peso.

En muy pocos casos, se observó cáncer de ovario en las mujeres que recibieron una serie de inyecciones con medicamentos para la fertilidad.

¿Qué debe hacer si se olvida de administrarse una dosis de Gonal-[®] Multidosis?

No duplique la dosis de Gonal-[®] recetada. Contacte a su médico si se olvida de administrarse una de las dosis.

¿Puede administrarse Gonal-[®] Multidosis con otros medicamentos?

Informe a su médico y al farmacéutico si está tomando o ha tomado otros medicamentos, incluidos los que no requieren receta.

¿Dónde se puede obtener más información sobre Gonal-[®] Multidosis?

Este folleto es un resumen de la información importante para pacientes sobre Gonal-[®] Multidosis. Si tiene alguna duda o problema, consulte a su médico o a otro profesional sanitario. Gonal-[®] Multidosis es fabricado y distribuido por Serono, Inc. También puede visitar el sitio web www.Seronofertility.com o comunicarse con Serono a través del 1-866-538-7879.

GONAL-[®] (foltropina alfa inyectable)



DESCRIPCIÓN

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

Gonal-[®] es un producto liofilizado estéril para inyección subcutánea después de su disolución.



Absorción

Se observó que la tasa de absorción de Gonal-® después de la administración subcutánea o intramuscular era más lenta que la tasa de eliminación. Por lo tanto, las propiedades farmacocinéticas de Gonal-® están limitadas por la tasa de absorción.

Distribución

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

Después de la administración intravenosa a voluntarias sanas con desensibilización pituitaria, el perfil sérico de la FSH se describe según un modelo bicompartimental abierto con una vida media de distribución de 2 a 2,5 horas aproximadamente. La concentración sérica de nivel estable se alcanzó después de cuatro a cinco días de administración diaria.

Metabolismo y excreción

No se han realizado estudios en seres humanos sobre el metabolismo de la FSH después de la administración de Gonal-®. El aclaramiento total después de la administración intravenosa en mujeres sanas fue de 0,6 L/h, y el tiempo medio de permanencia fue de 17 a 20 horas. El aclaramiento renal de la FSH después de la administración intravenosa fue de 0,07 L/h, lo que representa aproximadamente 1/8 del aclaramiento total.

Farmacodinámica

Después de la administración subcutánea diaria de 150 UI de Gonal-® durante siete días a voluntarias sanas, la inhibina y el estradiol séricos y el volumen folicular total respondieron en función al tiempo, con una marcada diferencia entre las pacientes. El efecto farmacodinámico fue lento de acuerdo con la concentración sérica de la FSH. De los tres parámetros farmacodinámicos, la concentración de inhibina sérica fue la que respondió con el menor retraso y disminuyó rápidamente después de suspender la administración de Gonal-®. El crecimiento folicular fue el de mayor retraso y continuó incluso después de suspender la administración de Gonal-® y de la disminución de la concentración sérica de la FSH. El volumen folicular máximo se correlacionó mejor con las concentraciones máximas de inhibina o de estradiol que con la concentración de FSH. El incremento de la inhibina fue una señal temprana del desarrollo folicular. En voluntarios sanos, a pesar de la alta variación entre los pacientes y la ausencia de la regulación por disminución, se comprobó que la administración diaria de 225 UI de Gonal-® aumenta la cantidad de inhibina hasta que alcanza un nivel estable durante todo el periodo de administración y, luego, regresa a los valores de partida.

Farmacocinética y farmacodinámica poblacional

Para determinar la farmacocinética y la farmacodinámica de la FSH en una población destinataria, se emplearon las mediciones realizadas durante un estudio clínico sobre fecundación *in vitro* y transferencia de embriones, junto con la información farmacocinética obtenida de estudios en voluntarias sanas. El aclaramiento aparente fue comparable al observado en los voluntarios sanos.

Se determinó que la tasa de absorción estaba influida por el índice de masa corporal (IMC), lo que sugiere que cuanto más alto es el IMC, más baja es la tasa de absorción. Sin embargo, la concentración sérica de la FSH después de la dosis fija (durante los dos primeros días) y de la dosis ajustada de Gonal-® no fue un buen indicador de la tasa de crecimiento folicular. La alta concentración sérica de la FSH puede predecir tasas de crecimiento folicular más bajas.

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

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

Estudios clínicos

Mujeres:

La seguridad y la eficacia de Gonal-® se evaluaron en cuatro estudios clínicos: dos sobre la inducción de la ovulación (I) y dos sobre las técnicas de reproducción asistida (TRA). En estos estudios comparativos, no se observaron diferencias de importancia clínica en los resultados entre los grupos de tratamiento.

1. Inducción de la ovulación

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Gonal-® administrado por vía subcutánea en comparación con la urofoltropina administrada por vía intramuscular en un estudio multicéntrico, multinacional, comparativo, aleatorizado, abierto y de fase 3 realizado con mujeres infértiles y oligoanovulatorias que no ovulaban ni podrían concebir después del tratamiento adecuado con citrato de clomifeno (Estudio 5642). El parámetro principal de valoración de la eficacia fue la tasa de ovulación. En el primer ciclo del tratamiento, participaron 222 pacientes; 110 de ellas recibieron Gonal-®, y 112 recibieron urofoltropina. Las tasas de ovulación fueron similares en los grupos tratados con Gonal-® y con urofoltropina. En la Tabla 2, se resumen los resultados para las 222 pacientes que recibieron tratamiento, como mínimo, en un ciclo.

Estudio 5642	Gonal- ® (n = 110)	Urofoltropina (n = 112)
Tasa de ovulación cumulaada		
Ciclo 1	64%	59%
Ciclo 2	78%	82%
Ciclo 3	84%	91%
Tasa de embarazos clínicos* acumulada		
Ciclo 1	21%	21%
Ciclo 2	28%	38%
Ciclo 3	35%	46%

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

Para las 90 pacientes con embarazo clínico (39 en el grupo tratado con Gonal-® y 51 en el tratado con urofoltropina), el resultado del embarazo fue el siguiente:

Estudio 5642	Gonal- ® (n = 39)	Urofoltropina (n = 51)
Embarazos que no llegaron a término	20,5%	13,7%
Partos únicos	74,4%	74,5%
Partos múltiples	5,1%	11,8%

Se realizó un segundo estudio multicéntrico, abierto, comparativo y aleatorizado en 23 centros de los Estados Unidos (Estudio 5727). El parámetro principal de valoración de la eficacia fue la tasa de ovulación. Las tasas de ovulación fueron similares en los grupos tratados con Gonal-® y con urofoltropina. Docientas treinta y dos pacientes con infertilidad oligoanovulatoria recibieron tratamiento con hasta tres ciclos de Gonal-® administrado por vía subcutánea (118 pacientes) o urofoltropina administrada por vía intramuscular (114 pacientes).

A continuación, se indican las tasas acumuladas de ovulación y de embarazo clínico por ciclo para las 232 pacientes que recibieron tratamiento, como mínimo, en un ciclo.

Estudio 5727	Gonal- ® (n = 118)	Urofoltropina (n = 114)
Tasa de ovulación acumulada		
Ciclo 1	58%	68%
Ciclo 2	72%	86%
Ciclo 3	81%	93%
Tasa de embarazos clínicos* acumulada		
Ciclo 1	13%	14%
Ciclo 2	25%	25%
Ciclo 3	37%	36%

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

En la Tabla 5, se presentan los resultados de los embarazos de las 85 pacientes que lograron un embarazo clínico (44 en el grupo tratado con Gonal-® y 41 en el tratado con urofoltropina).

Estudio 5727	Gonal- ® (n = 44)	Urofoltropina (n = 41)
Embarazos que no llegaron a término	22,7%	22,0%
Partos únicos	63,6%	69,9%
Partos múltiples	13,7%	12,2%

2. Técnicas de reproducción asistida (TRA):

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Gonal-® administrado por vía subcutánea en comparación con la urofoltropina administrada por vía intramuscular en un estudio multicéntrico, multinacional, comparativo, aleatorizado, abierto y de fase 3 realizado con mujeres infértiles y ovulatorias tratadas para lograr la estimulación de múltiples folículos como parte de un tratamiento de fecundación asistida y transferencia de embriones (IVF/ET) después de la regulación por disminución hipofisaria con un agonista de la GnRH (Estudio 5503). El objetivo del estudio era demostrar que Gonal-®, administrado pro vía subcutánea, no tenía diferencias clínicas en cuanto a la seguridad y la eficacia con respecto a la urofoltropina administrada por vía intramuscular. Las dosis inicial y máxima de Gonal-® fueron 225 y 450 UI, respectivamente. El parámetro principal de valoración de la eficacia fue la cantidad de folículos prevulatorios el día de la administración de hCG. Se asignaron al azar 123 pacientes para recibir Gonal-® (60 pacientes) o urofoltropina (63 pacientes). Los resultados que se resumen en la Tabla 6 son datos promedio obtenidos con Gonal-® y urofoltropina administrados a mujeres infértiles y ovulatorias tratadas para lograr el desarrollo de múltiples folículos para la IVF/ET.

Estudio 5503	Gonal- ® (n = 60)	Urofoltropina (n = 63)
Cantidad media de folículos de ≥ 14 mm de diámetro el día de la administración de hCG	7,8	9,2
Cantidad media de ovocitos recuperados por paciente	9,3	10,7
Concentración media de E ₂ sérico (pg/ml) el día de la administración de hCG	1576	2193
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	9,9 (5–20)	9,4 (5–14)
asa de embarazos clínicos* por intento	20%	16%
Tasa de embarazos clínicos* por embrión transferido	24%	19%

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

En la Tabla 7, se presentan los resultados de los embarazos de las 22 pacientes que lograron un embarazo clínico (12 en el grupo tratado con Gonal-® y 10 en el tratado con urofoltropina).

Estudio 5503	Gonal- ® (n = 12)	Urofoltropina (n = 10)
Embarazos que no llegaron a término	25,0%	20,0%
Partos únicos	41,7%	50,0%
Partos múltiples	33,3%	30,0%

Se realizó un segundo estudio multicéntrico, abierto, comparativo y aleatorizado en siete centros de los Estados Unidos (Estudio 5533). Se asignaron al azar 114 pacientes con infertilidad ovulatoria tratadas con IVF/ET para recibir Gonal-® administrado por vía subcutánea (56 pacientes) o urofoltropina por vía intramuscular (58 pacientes) después de la regulación por disminución hipofisaria con un agonista de la GnRH. El parámetro principal de valoración de la eficacia fue la cantidad de folículos prevulatorios el día de la administración de hCG. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Estudio 5533	Gonal- ® (n = 56)	Urofoltropina (n = 58)
Cantidad media de folículos de ≥ 14 mm de diámetro el día de la administración de hCG	7,2	8,3
Cantidad media de ovocitos recuperados por paciente	9,3	12,3
Concentración media de E ₂ sérico (pg/ml) el día de la administración de hCG	1236	1513
Duración media del tratamiento en días (intervalo)	10,1 (5–15)	9,0 (5–12)
asa de embarazos clínicos* por intento	21%	22%
Tasa de embarazos clínicos* por embrión transferido	26%	25%

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

En la Tabla 9, se presentan los resultados de los embarazos de las 25 pacientes que lograron un embarazo clínico (12 en el grupo tratado con Gonal-® y 13 en el tratado con urofoltropina).

Estudio 5533	Gonal- ® (n = 12)	Urofoltropina (n = 13)
Embarazos que no llegaron a término	33,0%	30,8%
Partos únicos	41,7%	38,5%
Partos múltiples	25,0%	30,8%

Hombres:

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Gonal-® administrado junto con hCG en tres estudios clínicos abiertos sobre la inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario.

En los tres estudios multicéntricos, se realizó un pretratamiento de tres a seis meses con gonadotropina coriónica inyectable (Profasi)® para normalizar la concentración de testosterona sérica, seguido de dieciocho meses de tratamiento con Gonal-® y hCG.

El objetivo de cada estudio era inducir la espermatogénesis (una concentración de espermatozoides de ≥ 1,5 x 10⁶/ml). El Estudio 5844 incluyó 32 pacientes en seis centros del Reino Unido, Francia y Alemania. El segundo estudio, el Estudio 6410, se realizó en Australia e incluyó diez pacientes en dos centros. El Estudio 6793, que se realizó en siete centros en los Estados Unidos, debía incluir 32 pacientes. La información provisional del estudio realizado en los Estados Unidos incluye 30 de los 32 pacientes. En total, los tres estudios incluyeron 72 pacientes que recibieron hCG, y 56 de ellos participaron en la etapa de tratamiento con Gonal-®. Las poblaciones de los tres estudios fueron similares: El Estudio 5844 incluyó una población que nunca había recibido tratamiento con gonadotropinas. La edad media fue de 25,9 años (intervalo de 16 a 48), el volumen testicular medio (± DE) fue 2,0 ± 1,2 ml, y 12 de los 32 pacientes (37,5%) eran anósmicos. Treinta y un pacientes eran blancos, y uno era asiático. En el Estudio 6410, la edad media fue de 36 años (intervalo de 26 a 48). De los diez pacientes, seis ya habían recibido tratamiento con gonadotropinas, y uno había recibido tratamiento con GnRH. El volumen testicular medio fue 4,5 ± 2,9 ml, y dos de los diez pacientes (20%) eran anósmicos. Siete pacientes eran blancos, y tres eran asiáticos. La edad media de los 30 pacientes incluidos en el análisis provisional del Estudio 6793 fue de 30,1 años (intervalo de 22 a 44). De los 30 pacientes, cuatro ya habían recibido tratamiento con gonadotropinas, y tres habían recibido tratamiento con GnRH. El volumen testicular medio fue 4,4 ± 1,3 ml, y 10 de los 30 pacientes (33,3%) eran anósmicos. Veinticinco de los pacientes eran blancos, tres eran asiáticos, uno era de origen marroquí, y otro, de la India. El criterio principal de valoración de la eficacia de los tres estudios fue la obtención de una concentración de espermatozoides de ≥ 1,5 x 10⁶/ml. En la Tabla 10, se resumen los resultados para los pacientes tratados con Gonal-® y hCG.

Estudio 5844 (n = 26)	Estudio 6410 (n = 8)	Estudio 6793 (n = 22)*				
Concentración de espermatozoides de ≥ 1,5 x 10 ⁶ /ml						
	Si	No	Si	No	Si	No
	12 (46,2%)	5 (62,5%)	14 (63,6%)	3 (37,5%)	8 (36,4%)	1 (4,5%)
	No	14 (53,8%)	3 (37,5%)	8 (36,4%)	16 (72,7%)	21 (95,5%)
	Intervalo de confianza al 95%	(26,6%-66,6%)	(24,5%-91,5%)	(40,7%-82,8%)		

* Información provisional

En la Tabla 11, se resume el tiempo que llevó alcanzar el criterio principal de valoración de la eficacia.

Estudio 5844 (n = 26)	Estudio 6410 (n = 8)	Estudio 6793 (n = 22)*				
Cantidad de hombres que alcanzaron la concentración de espermatozoides						
Tiempo (meses) hasta alcanzar la concentración de espermatozoides de ≥ 1,5 x 10 ⁶ /ml	Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo
	(26,6%-66,6%)	(24,5%-91,5%)	(40,7%-82,8%)	(2,7-18,1)	(8,8-11,7)	(2,8-15,7)

* Información provisional

Estudio 5844 (n = 7)	Estudio 6410 (n = 10)	Estudio 6793 (n = 20)*	
Embarazo	6 (86%)	3(30%)	3 (15%)
Embarazos que no llegaron a término	1 (14%)	1 (10%)	2 (10%)
Partos únicos	5 (71%)	2 (20%)	1 (5%)

* Información provisional

De los 56 pacientes que recibieron Gonal-® en los Estudios 5844, 6410 y 6793, se lograron 12 embarazos en 10 parejas de los 37 pacientes que buscaban el embarazo y que tenían pareja durante los estudios. Por lo tanto, se registraron embarazos (clínicos y bioquímicos) en el 27% de las parejas de los pacientes que buscaban un embarazo durante el periodo de exposición a Gonal-® en los tres estudios. Como resultado de estos estudios, ocho embarazos llegaron a término, y nacieron ocho bebés saludables de siete parejas.

INDICACIONES Y USO

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

Selección de pacientes:

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

Hombres:

Gonal-® (folitropin alfa inyectable) se recomienda para la inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico primario y secundario en quienes la causa de la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria.

Selección de pacientes:

- Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-® contra la azoospermia, se debe realizar un examen médico y endocrino minucioso.
- Se debe confirmar el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico y se debe determinar el nivel de gonadotropinas para descartar una insuficiencia testicular primaria.
- La concentración de testosterona sérica se debe normalizar antes de comenzar el tratamiento con Gonal-® contra la azoospermia en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico.

CONTRAINDICACIONES

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

- Hipersensibilidad previa a los preparados de FSH recombinada o a uno de sus excipientes.
- Grandes cantidades de FSH que indican una insuficiencia gonadal primaria.
- Disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada.
- Tumores del aparato genital y otros órganos genitales dependientes de las hormonas sexuales.
- Una lesión endocraneal orgánica, como un tumor hipofisario. También está contraindicado en mujeres que presentan:
- Metrorragia anómala de origen indefinido (consulte "Selección de pacientes").
- Quiste o agrandamiento ovárico de origen indefinido (consulte "Selección de pacientes").
- Embarazo.

ADVERTENCIAS

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

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

Hiperestimulación ovárica durante el tratamiento con FSH:

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

El SHO se manifestó en 9 de las 228 (3,9%) pacientes tratadas con Gonal-® en los estudios clínicos de inducción de la ovulación, y sólo en una de las 228 pacientes (0,4%) se calificó como grave. En los estudios clínicos sobre TRA, el SHO no se desarrolló en ninguna de las 116 (0,0%) mujeres tratadas con Gonal-®. El SHO puede ser más grave y más prolongado si la paciente está embarazada. Como evoluciona rápidamente, debe realizarse un seguimiento de las pacientes durante al menos dos semanas después de la administración de hCG. En muchos casos, el SHO se presenta después de la finalización del tratamiento y llega a su punto máximo de siete a diez días después del tratamiento. Generalmente, desaparece de manera espontánea cuando comienza la menstruación. Si hay motivos para sospechar que la paciente sufre SHO antes de la administración de hCG (consulte "Precauciones/Pruebas de laboratorio"), se debe suspender la administración de hCG.

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

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

Complicaciones pulmonares y vasculares:

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

Partos múltiples: Se han observado partos múltiples relacionados con el tratamiento con Gonal-®. En los estudios clínicos con inducción de la ovulación, el 12,3% y el 14,5% de los partos de recién nacidos vivos fueron partos múltiples en las mujeres tratadas con Gonal-® y en las mujeres tratadas con urofoltropina, respectivamente. En los estudios clínicos con IVF/ET, el 44,0% y el 41,0% de los partos de recién nacidos vivos fueron partos múltiples en las mujeres tratadas con Gonal-® y en las mujeres tratadas con urofoltropina, respectivamente, y el resultado depende de la cantidad de embriones transferidos. Se debe advertir a la paciente sobre el riesgo de partos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

PRECAUCIONES

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

Información para pacientes: Antes de comenzar el tratamiento con Gonal-®, debe informarse a las pacientes sobre la duración del tratamiento y sobre el seguimiento necesario de su estado. También se debe advertir a las pacientes sobre los riesgos de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica y de tener partos múltiples (consulte ADVERTENCIAS), y sobre otras reacciones adversas posibles (consulte "Reacciones adversas"). Se proporciona un prospecto informativo para las pacientes a quienes se les receta Gonal-® Multidosis.

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

La confirmación clínica de la ovulación, a excepción del embarazo, se obtiene mediante índices directos e indirectos de la producción de progesterona. Los índices más utilizados son los siguientes:

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

- Líquido en el fondo de saco.
- Estigmas ováricos.
- Folículo colapsado.
- Endometrio secretor.

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

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

Carcinogenia, mutagenia, infertilidad: No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la posible carcinogenia de Gonal-®. Sin embargo, la folitropina alfa no mostró ninguna actividad mutagénica en una serie de pruebas realizadas para evaluar su posible toxic