

MERCK

GONAL-f[®]
alfafolitropina

Merck S/A

Solução injetável
(CANETAS APLICADORAS)
900 UI (66 µg) / 1,5 mL
450 UI (33 µg) / 0,75 mL
300 UI (22 µg) / 0,5 mL



alfafolitropina

Hormônio folículo estimulante recombinante (r-hFSH)

Apresentações

Solução injetável para uso subcutâneo em canetas preenchidas.

900 UI (66 µg) / 1,5 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 1,5 mL de solução injetável de alfafolitropina e 20 agulhas;

450 UI (33 µg) / 0,75 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,75 mL de solução injetável de alfafolitropina e 12 agulhas;

300 UI (22 µg) / 0,5 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,5 mL de solução injetável de alfafolitropina e 8 agulhas.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

Composição

Cada cartucho de GONAL-f® solução injetável contém:

	900 UI / 1,5 mL (66 µg / 1,5 mL)	450 UI / 0,75 mL (33 µg / 0,75 mL)	300 UI / 0,5 mL (22 µg / 1,5 mL)
alfafolitropina	66,69 µg	33,34 µg	22,23 µg
poloxamer 188	0,15 mg	0,075 mg	0,05 mg
sacarose	90 mg	45 mg	30 mg
metionina	0,15 mg	0,075 mg	0,05 mg
fosfato de sódio dibásico di-hidratado	1,665 mg	0,8325 mg	0,555 mg
fosfato de sódio monobásico monohidratado	0,675 mg	0,3375 mg	0,225 mg
metacresol	4,5 mg	2,25 mg	1,5 mg
ácido o-fosfórico 85%	q.s.	q.s.	q.s.
hidróxido de sódio	q.s.	q.s.	q.s.
água para injeção	q.s. 1,5 mL	q.s. 0,75 mL	q.s. 0,5 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

(I) Anovulação (incluindo a Síndrome do Ovário Policístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.

GONAL-f®, seguido de Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), é recomendado para o estímulo do desenvolvimento folicular e ovulação em mulheres com disfunção hipotalâmica-pituitária que apresentam oligomenorreia ou amenorreia. A maioria destas pacientes apresenta doença ovariana policística (SOP).

(II) GONAL-f® está indicado para o estímulo do desenvolvimento multifolicular em pacientes que passam por uma superovulação em técnicas de reprodução assistida (ART), como fertilização in vitro (IVF), transferência intra-falopiana de gameta (GIFT) e transferência intra-falopiana de zigoto (ZIFT).

GONAL-f® em associação com uma preparação de hormônio luteinizante (LH) é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Nos ensaios clínicos, essas pacientes foram definidas pelo nível sérico de LH endógeno menor que 1,2 UI/l.

(III) GONAL-f[®] está indicado para estimular a produção de espermatozóides no homem infértil devido à deficiência hormonal e deve ser utilizado em combinação com a gonadotrofina coriônica humana (hCG).

GONAL-f[®] está indicado para estimular a produção de espermatozóides no homem com hipogonadismo hipogonadotrófico congênito ou adquirido, em associação terapêutica com a gonadotrofina coriônica humana (hCG).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as pacientes com deficiência grave de FSH e de LH foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve levar-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em diferentes laboratórios.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (alfafolitropina) e a FSH urinária na ART (ver tabela abaixo) e na indução da ovulação, GONAL-f[®] foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na ART, GONAL-f[®] numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de oócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatório, paralelo, de comparação de eficácia e segurança do GONAL-f[®] com a FSH urinária em técnicas de reprodução assistida)

	GONAL-f[®] (n = 130)	FSH urinária (n=116)
Número de oócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação	FSH 11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumento de dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os dois grupos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) para todos os critérios listados.

Eficácia e segurança no homem

Em homens com insuficiência em FSH, GONAL-f[®] administrado concomitantemente com hCG durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parenteral de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com GONAL-f[®] é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

Farmacocinética

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma meia-vida terminal de cerca de um dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio e o *clearance* total são de 10 l e 0,6 l/h, respectivamente. Um oitavo da dose de alfafolitropina é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica a acumulação, atingindo o estado de equilíbrio em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a alfafolitropina mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de alfafolitropina (≥ 40 UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas (≥ 5 UI/kg/dia), a alfafolitropina provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogênica, e distocia similar àquela observada com a gonadotrofina menopáusicas urinária (hMG). Contudo, como GONAL-f[®] não é indicado na gravidez, estes dados têm relevância clínica limitada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade à alfafolitropina,, ao FSH ou a qualquer um dos excipientes
- tumores do hipotálamo ou da hipófise

Na mulher:

- hipertrofia ou cistos ovarianos não causados pela Síndrome do Ovário Policístico
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama

GONAL-f[®] não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

Na mulher

- insuficiência ovariana primária
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez

No homem:

- insuficiência testicular primária

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A alfafolitropina, princípio ativo do GONAL-f[®], é uma substância gonadotrófica potente capaz de causar reações adversas leves a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotrofinas requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz do GONAL-f[®] requer uma monitorização regular por ultrassom da resposta ovariana, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual ao FSH, podendo ocorrer em algumas pacientes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

Porfíria

Os pacientes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com GONAL-f[®]. O agravamento ou a primeira manifestação desta condição pode requerer a interrupção do tratamento.

Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas a estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de ART, pode ocorrer um aumento do volume ovariano ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de GONAL-f[®] e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, GONAL-f[®] demonstrou aumentar a sensibilidade ovariana quando administrado com alfatropina. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de GONAL-f[®]/LH versus a gonadotrofina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com GONAL-f[®]/LH é similar àquela que foi obtida com a hMG.

Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (OHSS)

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovariana controlada. É observada com maior frequência em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovariana não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume do ovário, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovariano com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovariana ou eventos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem Síndrome do Ovário Policístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na ART) e um grande número de folículos ovarianos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de ≥ 14 mm de diâmetro na anovulação; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diâmetro na ART).

A adesão à dose e ao regime de administração recomendados de GONAL-f® pode minimizar o risco de hiperestimulação ovariana. Recomenda-se que seja efetuada monitorização dos ciclos de estimulação por ultrassom e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovariana, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou ≥ 40 folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a paciente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar em um caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as pacientes devem ser acompanhadas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na ART, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS leve ou moderada regride espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotrofinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, que a paciente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovariana.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de ART, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da paciente.

As pacientes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

Aborto espontâneo

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de ART do que após concepção natural.

Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após ART é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, sejam benignas ou malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotrofinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformações congênitas

A prevalência de malformações congênitas após técnicas de ART poderá ser ligeiramente superior em relação às concepções espontâneas. Pensa-se que tal fato possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gestações múltiplas.

Eventos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de eventos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotrofinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser enfatizado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos.

Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógeno são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes pacientes não respondem ao tratamento com GONAL-f[®]/hCG. GONAL-f[®] não deve ser utilizado em situações nas quais não é possível obter uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há indicação para a utilização de GONAL-f[®] durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em gestações expostas (menos de 300) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com alfafolitropina.

Não se observou qualquer efeito teratogênico em estudos em animais. Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogênico de GONAL-f[®].

Lactação

GONAL-f[®] não é indicado durante a amamentação.

Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

É de esperar que os efeitos de GONAL-f[®] sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

Teor de sódio

GONAL-f[®] contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de GONAL-f[®] com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de GONAL-f[®] necessária para provocar uma resposta ovariana adequada. Não foram relatadas outras interações clinicamente significativas durante a terapêutica com GONAL-f[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GONAL-f[®] nas apresentações de 900 UI/1,5 mL, 450 UI/0,75 mL e 300 UI/0,5 mL deve ser guardado sob refrigeração entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não congelar. GONAL-f[®], quando mantido sob os cuidados de armazenamento especificados, é válido até a data impressa na embalagem (24 meses após a data de fabricação).

Durante o período de validade, este produto pode ser guardado abaixo de 25°C por até 28 dias, protegido da luz, e descartado após esse período. Anote na caneta preenchida de GONAL-f[®] a data do primeiro dia de uso. Jogue fora a caneta depois de passados 28 dias da primeira abertura, mesmo que ainda contenha medicamento. No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

GONAL-f[®] é apresentado como uma solução límpida e incolor em caneta preenchida pronta para uso. Não utilize GONAL-f[®] se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapêutica com GONAL-f[®] deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da fertilidade.

Deve ser entregue aos pacientes o número correto de canetas para o seu ciclo de tratamento e estes devem ser orientados sobre como utilizar as técnicas de injeção apropriadas.

POSOLOGIA

As doses recomendadas de GONAL-f[®] são as utilizadas com o FSH urinário. A avaliação clínica de GONAL-f[®] indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos correntemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinário.

Ensaio clínico comparativo demonstraram que, em média, as pacientes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com GONAL-f[®] em comparação com o FSH urinário. Assim, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de GONAL-f[®] do que aquela geralmente usada para o FSH urinário, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovariana não pretendida.

Foi demonstrada bioequivalência entre doses equivalentes da apresentação monodose e da apresentação multidose de GONAL-f[®].

Recomenda-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

Mulheres com anovulação (incluindo Síndrome do Ovário Policístico)

GONAL-f[®] deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros sete dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente empregado se inicia com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com sete ou, de preferência, quatorze dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada paciente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ultrassom e/ou pela secreção de estrogênios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a paciente não responder adequadamente após quatro semanas de tratamento, o

ciclo deve ser abandonado e a paciente deve ser submetida a avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotrofina coriônica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de GONAL-f[®]. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intra-uterina (IIU).

Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior àquela do ciclo anterior.

Mulheres submetidas à estimulação ovariana para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização *in vitro* ou outras técnicas de reprodução assistida.

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de GONAL-f[®], com início no 2º ou 3º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogênios e/ou ultrassom), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da paciente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de GONAL-f[®] para a indução da maturação folicular final.

A subregulação com um agonista ou um antagonista do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tônicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com GONAL-f[®] é iniciada aproximadamente duas semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150-225 UI de GONAL-f[®] nos primeiros sete dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovariana.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH.

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com GONAL-f[®], em associação com alfatropina, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será liberado o óvulo após a administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG). GONAL-f[®] deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com alfatropina. Uma vez que estas pacientes são amenorreicas e têm uma secreção reduzida de estrogênios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer momento.

Um regime posológico recomendado se inicia com a administração diária de 75 UI de alfatropina com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada paciente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ultrassom e/ou pela secreção de estrogênios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos por até cinco semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de GONAL-f® e de alfalutropina. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intra-uterina.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo. Caso seja obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior àquela do ciclo anterior.

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

GONAL-f® deve ser administrado numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos quatro meses. Se, após este período, o paciente não tiver respondido, deve se continuar com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos dezoito meses para atingir a espermatogênese.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Uso em idosos

Não existe utilização relevante de GONAL-f® na população idosa. A segurança e a eficácia de GONAL-f® em pacientes idosos não foram estabelecidas.

Insuficiência hepática ou renal

A segurança, a eficácia e a farmacocinética de GONAL-f® em pacientes com insuficiência hepática ou renal não foram estabelecidas.

Uso pediátrico

Não existe utilização relevante de GONAL-f® na população pediátrica.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

GONAL-f® destina-se à administração subcutânea. A primeira injeção de GONAL-f® deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de GONAL-f® só deve ser efetuada por pacientes que estão motivados, devidamente instruídos e que tenham acesso a acompanhamento especializado.

Como a caneta preenchida com um cartucho multidose de GONAL-f® se destina a ser utilizada para várias injeções, devem ser dadas instruções claras aos pacientes para evitar a utilização incorreta da apresentação multidose.

Para instruções sobre a administração com a caneta preenchida, ver o “Guia de instruções de uso”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, cistos ovarianos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação local).

Síndrome de hiperestimulação ovariana leve ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é incomum.

Tromboembolia pode ocorrer muito raramente, geralmente associada a OHSS grave.

As seguintes definições aplicam-se à frequência das reações adversas:

Muito comuns ($\geq 1/10$)
Comuns ($\geq 1/100, < 1/10$)
Incomuns ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Muito raras ($< 1/10.000$)

TRATAMENTO EM MULHERES

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: Reações de hipersensibilidade leves a graves, incluindo reações anafiláticas e choque.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: Cefaleias.

Distúrbios vasculares

Raros: Tromboembolia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia.

Distúrbios da mama e sistema reprodutor

Muito comuns: Cistos ovarianos.

Comuns: OHSS leve ou moderada (incluindo sintomatologia associada).

Incomuns: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada).

Raros: Complicação de OHSS grave.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: Reações no local da injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação local).

TRATAMENTO EM HOMENS

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: Reações de hipersensibilidade leves a graves incluindo reações anafiláticas e choque.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comuns: Acne

Distúrbios da mama e sistema reprodutor

Comuns: Ginecomastia, varicocele.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação local).

Exames complementares de diagnóstico

Comuns: Ganho ponderal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Desconhecem-se os efeitos de uma superdose com GONAL-f[®], no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0363

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A.

Bari – Itália

ou

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A. Montevideu – Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/11/2016.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br



MERCK

GONAL-f[®]
alfafolitropina

Merck S/A

Pó liofilizado para solução injetável
75 UI (5,5 µg)



alfafolitropina

Hormônio folículo estimulante recombinante (r-hFSH)

Apresentações

Pó liofilizado (75 UI / 5,5 µg de alfafolitropina) e diluente (1 ml de água para injeção) para injeção subcutânea após reconstituição. Embalagem contendo um frasco-ampola do pó liofilizado acompanhado por uma seringa preenchida do diluente.

**USO SUBCUTÂNEO
USO ADULTO**

Composição

Cada frasco-ampola com pó liofilizado 75 UI (5,5 µg) contém:

alfafolitropina	5,5 µg
sacarose	30 mg
metionina	0,1 mg
fosfato de sódio monobásico monoidratado	0,45 mg
fosfato de sódio dibásico di-hidratado	1,1 mg
polissorbato 20	0,05 mg
ácido o-fosfórico concentrado	q.s.
hidróxido de sódio	q.s.

Cada seringa preenchida com diluente contém 1 ml de água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

(I) Anovulação (incluindo a Síndrome do Ovário Policístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.

GONAL-f[®], seguido de Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), é recomendado para o estímulo do desenvolvimento folicular e ovulação em mulheres com disfunção hipotalâmica-pituitária que apresentam oligomenorreia ou amenorreia. A maioria destas pacientes apresenta doença ovariana policística (SOP).

(II) GONAL-f[®] está indicado para o estímulo do desenvolvimento multifolicular em pacientes que passam por uma superovulação em técnicas de reprodução assistida (ART), como fertilização in vitro (IVF), transferência intrafalopiana de gameta (GIFT) e transferência intrafalopiana de zigoto (ZIFT).

GONAL-f[®] em associação com uma preparação de hormônio luteinizante (LH) é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Nos ensaios clínicos, essas pacientes foram definidas pelo nível sérico de LH endógeno menor que 1,2 UI/l.

(III) GONAL-f[®] está indicado para estimular a produção de espermatozoides no homem infértil devido à deficiência hormonal e deve ser utilizado em combinação com a gonadotrofina coriônica humana (hCG).

GONAL-f[®] está indicado para estimular a produção de espermatozoides no homem com hipogonadismo hipogonadotrófico congênito ou adquirido, em associação terapêutica com a gonadotrofina coriônica humana (hCG).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas na mulher

Nos ensaios clínicos, as pacientes com deficiência grave de FSH e de LH foram selecionadas por um nível sérico de LH endógena < 1,2 UI/l, avaliada num laboratório central. Contudo, deve levar-se em consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em diferentes laboratórios.

Em ensaios clínicos que compararam a r-hFSH (alfafolitropina) e a FSH urinária na ART (ver tabela abaixo) e na indução da ovulação, GONAL-f[®] foi mais potente do que a FSH urinária em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na ART, GONAL-f[®] numa dose total mais baixa e num período de tratamento menor do que a FSH urinária, resultou num número superior de oócitos obtidos quando comparado com a FSH urinária.

Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatório, paralelo, de comparação de eficácia e segurança do GONAL-f[®] com a FSH urinária em técnicas de reprodução assistida)

	GONAL-f [®] (n = 130)	FSH urinária (n=116)
Número de oócitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação	FSH 11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose total necessária de FSH (número de ampolas 75 UI FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Necessidade de aumento de dose (%)	56,2	85,3

As diferenças entre os dois grupos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) para todos os critérios listados.

Eficácia e segurança no homem

Em homens com insuficiência em FSH, GONAL-f[®] administrado concomitantemente com hCG durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração parenteral de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. Em mulheres com anovulação, o objetivo da terapêutica com GONAL-f[®] é o de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual se libertará o óvulo após a administração de hCG.

Farmacocinética

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada com uma meia-vida terminal de cerca de um dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio e o clearance total são de 10 l e 0,6 l/h, respectivamente. Um oitavo da dose de alfafolitropina é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica a acumulação, atingindo o estado de equilíbrio em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra

suprimida, a alfafolitropina mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose simples e repetida e de genotoxicidade.

Foi relatada diminuição da fertilidade em ratos expostos a doses farmacológicas de alfafolitropina (≥ 40 UI/kg/dia) durante períodos longos, através de fecundidade reduzida.

Administrada em doses elevadas (≥ 5 UI/kg/dia), a alfafolitropina provocou uma diminuição no número de fetos viáveis sem ser teratogênica, e distocia similar àquela observada com a gonadotrofina menopáusica urinária (hMG). Contudo, como GONAL-f não é indicado na gravidez, estes dados têm relevância clínica limitada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade à alfafolitropina, ao FSH ou a qualquer um dos excipientes
- tumores do hipotálamo ou da hipófise

Na mulher:

- hipertrofia ou cistos ovarianos não causados pela Síndrome do Ovário Policístico
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
- carcinoma do útero, ovário ou mama

GONAL-f[®] não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta eficaz, tais como:

- Na mulher
 - insuficiência ovariana primária
 - malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
 - tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- No homem:
 - insuficiência testicular primária

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A alfafolitropina, princípio ativo do GONAL-f[®], é uma substância gonadotrófica potente capaz de causar reações adversas leves a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotrofinas requer o compromisso dos médicos e dos outros profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz do GONAL-f[®] requer uma monitorização regular por ultrassom da resposta ovariana, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a avaliação dos níveis de estradiol. Pode haver um certo grau de variabilidade na resposta individual ao FSH, podendo ocorrer em algumas pacientes uma resposta insuficiente e noutras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

Porfíria

Os pacientes com porfíria ou história familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com GONAL-f[®]. O agravamento ou a primeira manifestação desta condição pode requerer a interrupção do tratamento.

Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, situações como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia deverão ser rastreadas e instituído tratamento específico, se apropriado.

Nas mulheres submetidas à estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória quer como técnicas de ART, pode ocorrer um aumento do volume ovariano ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à dose recomendada de GONAL-f[®] e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica minimizam a incidência de tais efeitos. Para uma interpretação exata dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares, o médico deve ter experiência na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, GONAL-f[®] demonstrou aumentar a sensibilidade ovariana quando administrado com alfalutropina. Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, preferencialmente, após intervalos de 7-14 dias com incrementos de 37,5-75 UI.

Não foi efetuada uma comparação direta de GONAL-f[®]/LH versus a gonadotrofina menopáusica humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com GONAL-f[®]/LH é similar àquela que foi obtida com a hMG.

Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (OHSS)

Um certo grau de hipertrofia dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovariana controlada. É observada com maior frequência em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico e regride geralmente sem tratamento.

Em contraste com a hipertrofia ovariana não complicada, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume do ovário, níveis plasmáticos elevados de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovariano com gravidade, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitoneu, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovariana ou eventos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem Síndrome do Ovário Policístico, níveis de estradiol sérico absolutos elevados ou que aumentam rapidamente (p. ex., > 900 pg/ml ou > 3.300 pmol/l na anovulação; > 3.000 pg/ml ou > 11.000 pmol/l na ART) e um grande número de folículos ovarianos em desenvolvimento (p. ex., > 3 folículos de \geq 14 mm de diâmetro na anovulação; \geq 20 folículos de \geq 12 mm de diâmetro na ART).

A adesão à dose e ao regime de administração recomendados de GONAL-f® pode minimizar o risco de hiperestimulação ovariana. Recomenda-se que seja efetuada monitorização dos ciclos de estimulação por ultrassom e por medições dos níveis de estradiol para identificar precocemente os fatores de risco.

Há evidência de que a hCG desempenha um papel importante no desencadeamento de uma OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e prolongada se ocorrer uma gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovariana, tais como um nível do estradiol sérico > 5.500 pg/ml ou > 20.200 pmol/l e/ou ≥ 40 folículos no total, recomenda-se que a hCG seja suspensa e a paciente aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em 24 horas) ou num período de vários dias até se tornar em um caso clínico grave. Ocorre com mais frequência após o tratamento hormonal ter sido interrompido e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Portanto, as pacientes devem ser acompanhadas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Na ART, a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a incidência de hiperestimulação.

Geralmente, a OHSS leve ou moderada regride espontaneamente. Se ocorrer OHSS grave, recomenda-se que o tratamento com gonadotrofinas seja suspenso caso ainda esteja em curso, que a paciente seja hospitalizada e que seja iniciada a terapêutica apropriada.

Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla está aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, acarreta um risco acrescido de resultados adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovariana.

O risco de gravidez múltipla, em mulheres submetidas a técnicas de ART, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões recolocados, e com a idade da paciente.

As pacientes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

Aborto espontâneo

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação ou a técnicas de ART do que após concepção natural.

Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. Foi notificado que a prevalência de gravidez ectópica após ART é mais elevada do que a prevalência na população em geral.

Neoplasias do sistema reprodutor

Foram reportadas neoplasias do ovário e de outros órgãos do sistema reprodutor, sejam benignas ou malignas, em mulheres submetidas a regimes medicamentosos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se encontra estabelecido se o tratamento com gonadotrofinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformações congênitas

A prevalência de malformações congênitas após técnicas de ART poderá ser ligeiramente superior em relação às concepções espontâneas. Pensa-se que tal fato possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (p. ex., idade materna, características do esperma) e pelas gestações múltiplas.

Eventos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica ativa ou recente, ou em mulheres com fatores de risco de eventos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar o risco de agravamento ou de ocorrência destes acontecimentos. Nestas mulheres, o benefício da administração de gonadotrofinas deverá ser avaliado em relação aos riscos. Deverá ser enfatizado, no entanto, que a própria gravidez, assim como, a OHSS também acarretam um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos.

Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógeno são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes pacientes não respondem ao tratamento com GONAL-f[®]/hCG. GONAL-f[®] não deve ser utilizado em situações nas quais não é possível obter uma resposta eficaz.

Como parte da avaliação da resposta, recomenda-se a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há indicação para a utilização de GONAL-f[®] durante a gravidez. Uma quantidade limitada de dados em gestações expostas (menos de 300) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com alfafolitropina.

Não se observou qualquer efeito teratogênico em estudos em animais. Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogênico de GONAL-f[®].

Lactação

GONAL-f[®] não é indicado durante a amamentação.

Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

É de esperar que os efeitos de GONAL-f[®] sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

Teor de sódio

GONAL-f[®] contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

GONAL-f[®] pó liófilo não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção, exceto a alfatropina ou a combinação de alfatropina e alfafolitropina, para as quais os estudos mostraram que a coadministração destes não altera significativamente sua atividade, estabilidade, farmacocinética e nem as propriedades farmacodinâmicas das substâncias ativas.

O uso concomitante de GONAL-f[®] com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação (p. ex., hCG, citrato de clomifeno), pode potencializar a resposta folicular, enquanto a utilização simultânea de um agonista ou antagonista da GnRH, indutor da dessensibilização hipofisária, pode aumentar a dose de GONAL-f[®] necessária para provocar uma resposta ovariana adequada. Não foram relatadas outras interações clinicamente significativas durante a terapêutica com GONAL-f[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nas condições adequadas, o prazo de validade é de 24 (vinte e quatro) meses a partir da data de fabricação.

GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não utilize GONAL-f[®] se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido. O medicamento deve ser administrado imediatamente após a preparação.

GONAL-f[®] é apresentado sob a forma de pó e diluente que são utilizados para preparar uma solução injetável. O pó tem coloração branca, acondicionado num frasco de vidro. O diluente é um líquido límpido e incolor, acondicionado numa seringa preenchida de vidro, contendo 1 ml.

Após preparo, utilize imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapêutica com GONAL-f[®] deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da fertilidade.

Posologia

As doses recomendadas de GONAL-f[®] são as utilizadas com o FSH urinário. A avaliação clínica de GONAL-f[®] indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento não devem diferir dos correntemente utilizados com os medicamentos contendo FSH urinário.

Ensaio clínico comparativo demonstraram que, em média, as pacientes necessitam de uma dose cumulativa mais baixa e uma menor duração de tratamento com GONAL-f[®] em comparação com o FSH urinário. Assim, considera-se apropriado administrar uma dose total mais baixa de GONAL-f[®] do que aquela geralmente usada para o FSH urinário, não apenas para otimizar o desenvolvimento folicular como também para minimizar o risco de hiperestimulação ovariana não pretendida.

Foi demonstrada bioequivalência entre doses equivalentes da apresentação monodose e da apresentação multidose de GONAL-f[®].

Recomenda-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

– Mulheres com anovulação (incluindo Síndrome do Ovário Policístico)

GONAL-f[®] deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Nas mulheres menstruadas o tratamento deve ser iniciado nos primeiros sete dias do ciclo menstrual.

Um regime posológico habitualmente empregado se inicia com administrações diárias de 75-150 UI de FSH, aumentando de preferência em 37,5, ou 75 UI com sete ou, de preferência, quatorze dias de intervalo, se necessário, de modo a obter uma resposta adequada mas não excessiva. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada paciente, avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ultrassom e/ou pela secreção de estrogênios. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se a paciente não responder adequadamente após quatro semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a paciente deve ser submetida à avaliação adicional após a qual pode recomeçar o tratamento com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo abandonado.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de gonadotrofina coriônica alfa humana recombinante (r-hCG) ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após a última injeção de GONAL-f[®]. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e suspensa a hCG. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior àquela do cicloanterior.

– Mulheres submetidas à estimulação ovariana para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização in vitro ou outras técnicas de reprodução assistida.

O esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolve a administração diária de 150-225 UI de GONAL-f[®], com início no 2º ou 3º dia do ciclo. O tratamento prossegue até se obter um desenvolvimento folicular adequado (avaliado por monitorização das concentrações séricas de estrogênios e/ou ultrassom), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da paciente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtém-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (intervalo de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG é administrada 24-48 horas após a última injeção de GONAL-f[®] para a indução da maturação folicular final.

A subregulação com um agonista ou um antagonista do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é usualmente utilizada com o fim de suprimir o aumento de LH endógeno e de controlar os níveis tônicos de LH. Segundo um protocolo habitual, a terapêutica com GONAL-f[®] é iniciada aproximadamente duas semanas após o início do tratamento com o agonista, prosseguindo-se com ambos até se obter um desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após duas semanas de tratamento com um agonista, administram-se 150-225 UI de GONAL-f[®] nos primeiros sete dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovariana.

A experiência global obtida com a FIV indica que em geral a taxa de tratamentos com sucesso mantém-se estável durante as primeiras quatro tentativas, após o que declina gradualmente.

– Mulheres com anovulação resultante de deficiência grave de LH e de FSH.

Em mulheres com insuficiência de LH e de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com GONAL-f[®], em associação com alfalutropina, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será liberado o óvulo após a administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG). GONAL-f[®] deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com alfalutropina. Uma vez que estas pacientes são amenorreicas e têm uma secreção reduzida de estrogênios endógenos, o tratamento pode ser iniciado em qualquer momento.

Um regime posológico recomendado se inicia com a administração diária de 75 UI de alfalutropina com 75-150 UI de FSH. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada paciente avaliada pela medição do tamanho dos folículos por ultrassom e/ou pela secreção de estrogênios.

Se um aumento da dose de FSH for considerado adequado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a estimulação em qualquer dos ciclos por até cinco semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de r-hCG ou de 5.000 UI até 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de GONAL-f[®] e de alfalutropina. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intra-uterina.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo. Caso seja obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a hCG não deve ser administrada. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior àquela do ciclo anterior.

– Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico

GONAL-f[®] deve ser administrado numa dose de 150 UI três vezes por semana, concomitantemente com hCG, durante pelo menos quatro meses. Se, após este período, o paciente não tiver respondido, deve se continuar com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos dezoito meses para atingir a espermatogênese.

Populações especiais

– Uso em idosos

Não existe utilização relevante de GONAL-f[®] na população idosa. A segurança e a eficácia de GONAL-f[®] em pacientes idosos não foram estabelecidas.

– Insuficiência hepática ou renal

A segurança, a eficácia e a farmacocinética de GONAL-f[®] em pacientes com insuficiência hepática ou renal não foram estabelecidas.

– Uso pediátrico

Não existe utilização relevante de GONAL-f[®] na população pediátrica.

Modo de administração

GONAL-f[®] destina-se à administração subcutânea. A primeira injeção de GONAL-f[®] deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração de GONAL-f[®] só deve ser efetuada por pacientes que estão motivados, devidamente instruídos e que tenham acesso a acompanhamento especializado.

Como a caneta pré-carregada com um cartucho multidose de GONAL-f[®] se destina a ser utilizada para várias injeções, devem ser dadas instruções claras aos pacientes para evitar a utilização incorreta da apresentação multidose.

Para instruções sobre a administração com a caneta pré-carregada, ver o “Guia de instruções de uso”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas notificadas com maior frequência foram cefaleias, cistos ovarianos e reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação local).

Síndrome de hiperestimulação ovariana leve ou moderada (OHSS) foi notificada com frequência e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. A OHSS grave é incomum.

Tromboembolia pode ocorrer muito raramente, geralmente associada à OHSS grave.

As seguintes definições aplicam-se à frequência das reações adversas:

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

– Tratamento em mulheres

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: Reações de hipersensibilidade leves a graves, incluindo reações anafiláticas e choque.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: Cefaleias.

Distúrbios vasculares

Raros: Tromboembolia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: Dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia.

Distúrbios da mama e sistema reprodutor

Muito comuns: Cistos ovarianos.

Comuns: OHSS leve ou moderada (incluindo sintomatologia associada).

Incomuns: OHSS grave (incluindo sintomatologia associada).

Raros: Complicação de OHSS grave.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: Reações no local da injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação local).

– Tratamento em homens

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: Reações de hipersensibilidade leves a graves incluindo reações anafiláticas e choque.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Muito raros: Exacerbação ou agravamento da asma.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comuns: Acne

Distúrbios da mama e sistema reprodutor

Comuns: Ginecomastia, varicocele.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: Reações no local de injeção (ex., dor, eritema, hematoma, edema e/ou irritação local).

Exames complementares de diagnóstico

Comuns: Ganho ponderal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Desconhecem-se os efeitos de uma superdose com GONAL-f®; no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0363

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A.

Bari – Itália

ou

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideu – Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/11/2016.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br



GONAL-f® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/11/2016		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2016		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Resultados de eficácia / Advertências e Precauções / Interações medicamentosas (somente para a fórmula liofilizada) / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg) Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)
15/04/2016	1563331/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2016	1563331/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Instruções de uso (guia)	VP	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg)
28/03/2016	1418187/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2016	1418187/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Instruções de uso (guia)	VP	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg)
08/03/2016	1340331/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2016	1340331/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Instruções de uso (guia) / Dizeres legais (Farm. Resp.) VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg)
12/01/2015	0025077/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2011	879318/11-2	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	15/12/2014 (Resolução - RE nº 4.813, de 12 de dezembro de 2014)	VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)

GONAL-f® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
22/06/2014	0490271/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2014	0490271/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável) VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg) Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)
04/12/2013	1022292/13-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2013	1022292/13-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg) Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)
16/07/2013	0575279/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2013	0575279/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Inclusão da bula referente às apresentações com as novas canetas aplicadoras, com deferimento pela Resolução - RE 4.509, publicada no DOU de 22/10/2012 (Petição 1519 <i>Produto biológico - inclusão de nova apresentação comercial</i> , expediente 0762297/12-0)	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg) Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)
29/04/2013	0332120/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2013	0332120/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento (Correção dos cuidados de conservação da forma farmacêutica de pó liofilizado 75 UI)	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg) Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)

GONAL-f® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
11/04/2013	0277223/13-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0277223/13-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica. Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Sol. Inj. 900 UI (66 µg) 450 UI (33 µg) 300 UI (22 µg) Pó liofilizado 75 UI (5,5 µg)