



GONAL-f[®]
alfafolitropina

Merck S/A

Solução injetável
(NOVAS 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 pré-carregadas.

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

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

300 UI (22 µg) / 0,5 mL: 1 caneta pré-carregada 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 monoidratado	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 ovócitos 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 ovócitos 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 objectivo 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 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 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. Muito 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 congênicas

A prevalência de malformações congênicas 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 espermatozoide) 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 espermatozoide 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 pré-carregada 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 pré-carregada 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 comparativos 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 multidoses 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 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 tónicos 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 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 doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma IIU.

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 multidoso 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 multidoso.

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 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

Muito raros: Tromboembolia, geralmente associada a OHSS grave.

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

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

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 22/06/2014.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br





1. Como utilizar a caneta pré-carregada de GONAL-f®

- Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-carregada, leia primeiro estas instruções na íntegra.
- Utilize esta caneta só para si - não deixe que mais ninguém a utilize.
- Os números no visor da dose indicam as medições em Unidades Internacionais ou UI. **O seu médico deverá ter informado quantas UI tem de injetar diariamente.**
- **O seu médico/farmacêutico deverá informar quantas canetas de GONAL-f® necessita de utilizar para o seu ciclo completo de tratamento.**
- Está incluído na embalagem um diário de tratamento. Pode manter um registro de todas as injeções que administra com a sua caneta pré-carregada de GONAL-f®.
- Administre em você mesmo a injeção à mesma hora todos os dias.

2. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-carregada

2.1. Lave as mãos

- É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.

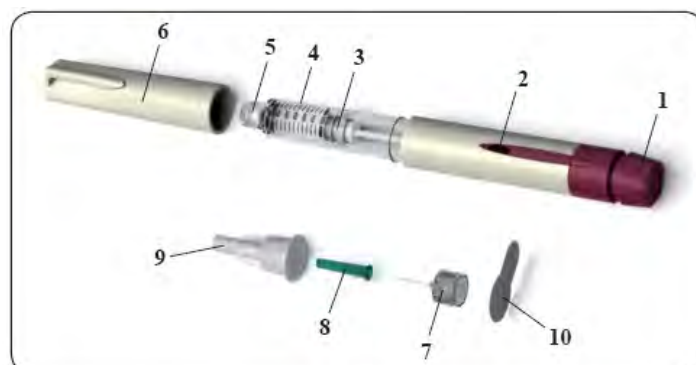
2.2. Procure uma área limpa

- Um bom local é uma mesa ou superfície que estejam limpas.

2.3. Reúna tudo o que vai necessitar e disponha-o sobre a superfície:

- compressas com álcool
- a caneta pré-carregada
- uma agulha.

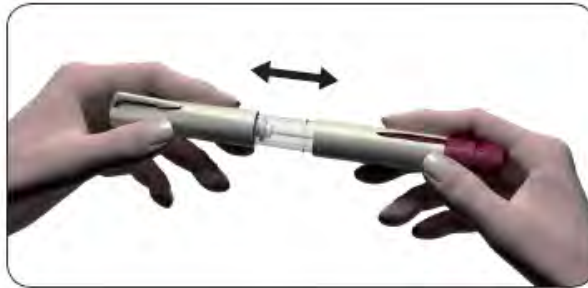
O diagrama abaixo representa o aspecto da caneta pré-carregada juntamente com os rótulos dos componentes:



- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1.botão de regulagem da dose | 6.tampa da caneta |
| 2.visor da dose | 7.agulha removível |
| 3.êmbolo | 8.proteção interior da agulha |
| 4.suporte do reservatório | 9.proteção exterior da agulha |
| 5.conector de rosca da agulha | 10.lacre destacável |

3. Preparação da sua caneta pré-carregada para a injeção

3.1 Retire a tampa da caneta



3.2 Coloque uma agulha

- Pegue numa agulha nova - utilize apenas as agulhas “descartáveis” fornecidas para a caneta pré-carregada de GONAL-f®.
- Verifique se o lacre destacável da proteção exterior da agulha não está danificado ou solto.

CUIDADO:

Se o lacre destacável estiver danificado ou solto, não utilize a agulha e arranje outra. Jogue fora a agulha não utilizada, com a proteção exterior da agulha ainda encaixada.

- Retire o lacre destacável.
- Segure com firmeza a proteção exterior da agulha.
- Pressione a ponta da rosca da caneta na proteção exterior da agulha e fixe a proteção exterior da agulha até que esteja firmemente fixada.



- Remova a proteção externa da agulha, puxando-a cuidadosamente. Não retire a proteção interna da agulha.
- Não jogue fora a proteção externa da agulha; vai necessitar dela para remover a agulha da caneta pré-carregada após a sua injeção.

3.3 Preparação da caneta pré-carregada para a primeira utilização

- Examine atentamente o suporte do reservatório.
- Se não observar uma bolha de ar grande, a caneta pré-carregada está pronta para ser utilizada. Passe diretamente para a etapa “3.4 Como verificar a quantidade de medicamento que resta se já utilizou a sua caneta antes”.

Uma bolha de ar é grande se preencher completamente a ponta do suporte do reservatório ao segurar na caneta pré-carregada com a agulha virada para cima (ver figura abaixo). Se vir uma bolha de ar grande dentro do reservatório, ela terá que ser removida. Pode haver bolhas de ar pequenas que aderem à parede interna do suporte do reservatório que permanecem na caneta. Não se preocupe com as bolhas de ar pequenas, porque estas não necessitam ser removidas.



Para remover uma bolha de ar grande:



1. Rode lentamente o botão de regulagem da dose no sentido horário até que indique 25 precedido de um ponto (●) no visor da dose. Se ultrapassar esta posição, basta rodar o botão de regulação da dose de volta para a leitura 25 e o ponto (●).



2. Retire a proteção interna da agulha e segure na caneta com a agulha virada para cima.

3. Bata suavemente com o dedo no suporte do reservatório para que todas as bolhas de ar subam em direção à agulha. Com a agulha ainda virada para cima, pressione lenta e completamente o botão de regulação da dose.

4. Uma gota de líquido deve aparecer na ponta da agulha; isto indica que a sua caneta pré-carregada está pronta para a injeção.

5. Se não vir nenhum líquido pode tentar uma segunda vez (pode fazê-lo no máximo duas vezes) começando pelo passo 1 da seção acima “Para remover uma bolha de ar grande”.

3.4 Como verificar a quantidade de medicamento que resta se já utilizou a sua caneta antes



A escala do suporte do reservatório transparente apresenta o número de unidades internacionais que restam de GONAL-f®. No exemplo indicado, ainda há 300 UI. **Estes números NÃO devem ser utilizados para regular a dose.**

4. Como utilizar o seu diário de tratamentos

Aconselha-se que se use, desde o início do seu tratamento, o diário de tratamentos incluído na embalagem para registrar a quantidade de GONAL-f® que administra de cada vez. Isto lhe permite calcular se a quantidade de GONAL-f® que resta na caneta é suficiente ou se necessita utilizar outra caneta para completar a dose seguinte.

Registre a data da sua injeção. Na primeira linha da tabela, o conteúdo da sua caneta de GONAL-f® já está registrado para sua informação. Registre a dose prescrita na coluna “Dose nesse dia”, e subtraia a dose que retirou nesse dia do número na coluna “Conteúdo da caneta” para lhe dar “Conteúdo que resta na caneta”. Este número deve depois ser registrado na linha seguinte, abaixo da coluna “Conteúdo da caneta”.

Exemplos de um diário de tratamento:

GONAL-f® 300 UI

Dia	Data	Conteúdo da caneta (UI)	Dose nesse dia (UI)	Conteúdo que resta na caneta (UI)
1	10/06/2011	300	75	$300 - 75 = 225$
2	11/06/2011	225	75	$225 - 75 = 150$

GONAL-f® 450 UI

Dia	Data	Conteúdo da caneta (UI)	Dose nesse dia (UI)	Conteúdo que resta na caneta (UI)
1	10/06/2011	450	150	$450 - 150 = 300$
2	11/06/2011	300	150	$300 - 150 = 150$

GONAL-f® 900 UI

Dia	Data	Conteúdo da caneta (UI)	Dose nesse dia (UI)	Conteúdo que resta na caneta (UI)
1	10 / 06 / 2011	900	150	$900 - 150 = 750$
2	11 / 06 / 2011	750	150	$750 - 150 = 600$

Se verificar que a quantidade de GONAL-f® que resta na caneta não é suficiente para a sua dose diária seguinte, pode escolher uma das duas opções que se seguem:

- jogar fora a caneta e injetar a dose completa utilizando uma nova caneta;
- ou
- escolher injetar a quantidade de GONAL-f® que resta na caneta. Para completar a sua dose com uma nova caneta, siga as etapas acima descritos desde “2. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-carregada” até a etapa “3. Preparação da sua caneta pré-carregada para a injeção”. Assim que tiver feito isto, prepare a dose para a quantidade que falta e injete.

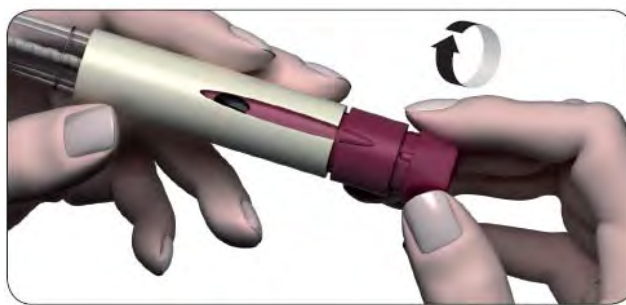
5. Preparação da dose

5.1 Prepare a dose que necessita rodando cuidadosamente o botão de regulação da dose até que possa ler a dose que lhe foi prescrita pelo seu médico no visor da dose. Não pressione nem puxe o botão de regulação da dose enquanto o estiver rodando.

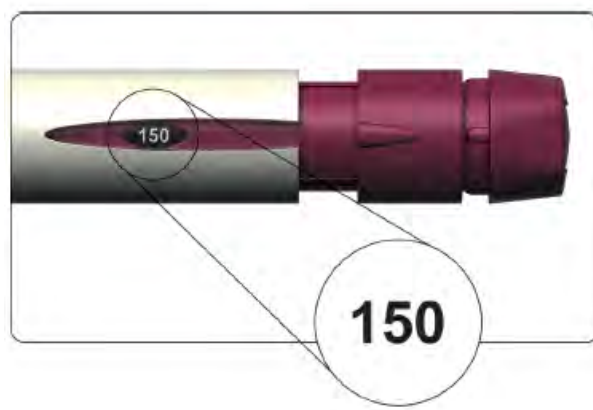
A caneta de GONAL-f® contém 300 UI de alfafolitropina. A dose máxima que pode preparar é de 300 UI. A dose mais baixa que pode preparar é de 12,5 UI.

A caneta de GONAL-f® contém 450 UI de alfafolitropina. A dose máxima que pode preparar é de 450 UI. A dose mais baixa que pode preparar é de 12,5 UI.

A caneta de GONAL-f® contém 900 UI de alfafolitropina. A dose máxima que pode preparar é de 450 UI. A dose mais baixa que pode preparar é de 12,5 UI.



5.2 Para ajustar a dose, pode girar o indicador da dose no sentido horário ou anti-horário. Se ultrapassar a sua dose, basta simplesmente girar o botão de regulação da dose de volta para a dose correta.



5.3 Verifique a dose que preparou antes de passar para a etapa seguinte. O visor da dose deve apresentar agora a dose que lhe foi prescrita pelo seu médico (no exemplo apresentado na figura é de 150 UI).

6. Injeção da dose

6.1. Escolha o local onde dar a injeção - no local indicado pelo seu médico ou enfermeiro. Para reduzir ao mínimo a irritação da pele selecione uma zona diferente todos os dias.

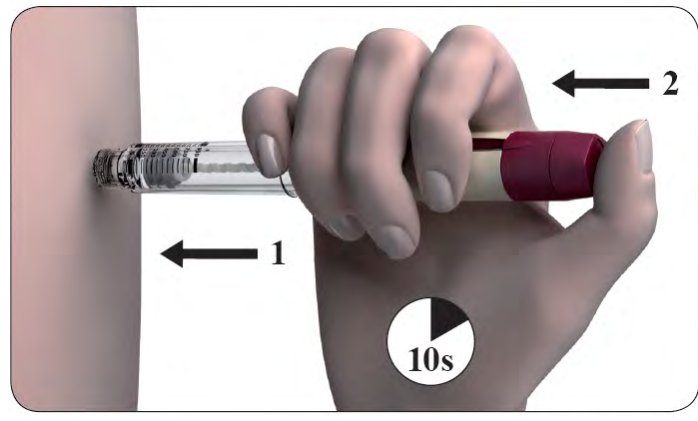
6.2. Limpe a zona da pele onde vai ser administrada a injeção com uma compressa embebida em álcool.

6.3. Verifique novamente a dose indicada no visor da dose. Se não for a dose prescrita, deverá ajustar a dose (ver etapa “5. Preparação da dose”).

6.4 Remova cuidadosamente a proteção interior da agulha e jogue-a fora, se ainda não o tiver feito na etapa “3.3 Preparação da caneta pré-carregada para a primeira utilização” ao remover o ar.

6.5 Injete a dose de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.

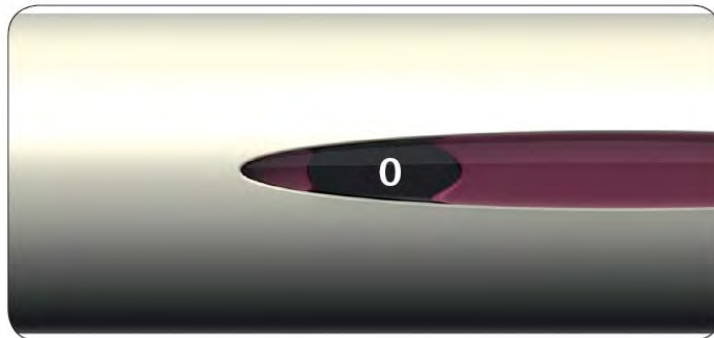
- Primeiro, introduza lentamente a agulha na pele e, em segundo lugar, pressione completamente o botão de regulação da dose, conforme indicado na figura abaixo.
- Mantenha a agulha inserida na pele **com o botão de regulação da dose pressionado durante pelo menos 10 segundos.**
- **O número da dose indicado no visor da dose volta novamente para “0”. Isto indica que foi administrada a dose completa.**
- Decorridos 10 segundos, mantenha o botão de regulação da dose pressionado e retire a agulha da pele.



7. Após a injeção

7.1 Como se certificar de que administrou toda a injeção

- **Verifique se o visor da dose apresenta o número 0.** Isto confirma que toda a dose foi administrada corretamente.



CUIDADO:

Se o visor da dose apresentar um número superior a 0, tal indica que a caneta pré-carregada está vazia e que não foi administrada a dose completa. Se isso acontecer, continue como se indica a seguir:

- *O número indicado no visor da dose indica a quantidade que falta de solução de GONAL-f[®] necessária para completar a sua dose. Esta é a dose que tem de injetar utilizando uma nova caneta pré-carregada.*
- *Para completar a sua dose, siga as etapas acima descritos desde “2. Antes de começar a utilizar a sua caneta pré-carregada” até a etapa “3.3 Preparação da caneta pré-carregada para a primeira utilização” inclusive. Assim que isto estiver feito, regule a dose para a quantidade que falta indicada no visor da caneta vazia que acabou de utilizar e injete esta quantidade com a caneta nova.*

7.2 Remoção da agulha

- Retire a agulha após cada injeção.
 - Segure com firmeza na caneta pré-carregada pelo suporte do reservatório.
 - Torne a colocar cuidadosamente a proteção exterior na agulha.



Em seguida, segurando com firmeza na proteção exterior da agulha, desenrosque a agulha, rodando no sentido anti-horário.



- Tenha cuidado para não se picar com a agulha.
- Nunca reutilize uma agulha usada. Nunca compartilhe agulhas.
- Torne a colocar a tampa na caneta.
- Elimine a agulha utilizada com segurança. Pergunte ao seu enfermeiro ou farmacêutico como eliminar as canetas que já não são necessárias.

CUIDADO:

Remova sempre a agulha da caneta pré-carregada antes de voltar a colocar a tampa na caneta. Nunca guarde a caneta com a agulha ainda colocada. A tampa da caneta não se ajusta numa caneta pré-carregada com uma agulha colocada.

7.3 Conservação da caneta pré-carregada

- Primeiro remova a agulha e torne a colocar a tampa na caneta, tal como descrito acima.
- Depois conserve a caneta num local seguro.
- É melhor tornar a colocá-la na sua embalagem de origem. Os medicamentos não devem ser jogados na canalização ou no lixo doméstico. Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu farmacêutico como a deve descartar.

8. Diário de tratamentos

Dia	Data	Conteúdo da caneta (UI)	Dose nesse dia (UI)	Conteúdo que resta na caneta (UI)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0089.0363

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira



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 ovócitos 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 ovócitos 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 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 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, hemoperitônio, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Muito 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

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 comparativos 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 multidoses 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 IIU.

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

Muito raros: Tromboembolia, geralmente associada à OHSS grave.

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

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

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 15/12/2014.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br





alfafolitropina

Hormônio folículo estimulante recombinante (r-hFSH)

(75 UI)

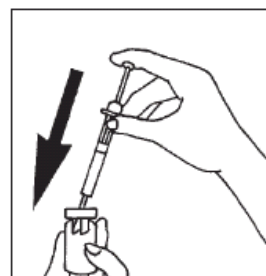
GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO

Antes de começar a preparação, leia primeiro estas instruções completamente. Autoadministre a injeção à mesma hora todos os dias.

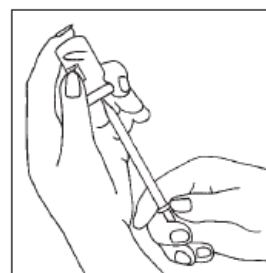
1. Lave as mãos e arranje uma área limpa. É importante que as suas mãos e os acessórios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível. Um bom local é uma mesa ou bancada da cozinha que estejam limpas.

2. Colocar sobre a área limpa tudo o que for necessário: o frasco-ampola contendo GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg) liofilizado, a seringa preenchida contendo o diluente, dois chumaços de algodão embebidos em álcool, uma agulha para reconstituição, uma agulha fina para a injeção subcutânea e um recipiente para descarte de objetos cortantes.

3. Preparar a solução para injeção: retire a tampa protetora do frasco-ampola de GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg) e a capa protetora da seringa preenchida com o diluente. Conecte a agulha para reconstituição na seringa preenchida, introduza no frasco-ampola de GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg) e injete lentamente todo o diluente. Gire suavemente para misturar, sem retirar a seringa. Não agite para evitar a formação de espuma.



4. Depois que o pó liofilizado estiver dissolvido (o que geralmente ocorre imediatamente), verifique se a solução resultante está límpida e não contém partículas. Vire o frasco-ampola de cabeça para baixo e aspire suavemente a solução para dentro da seringa, puxando o êmbolo. Remova a seringa do frasco-ampola e pouse a seringa cuidadosamente. Não toque na agulha, nem deixe que esta toque em qualquer superfície

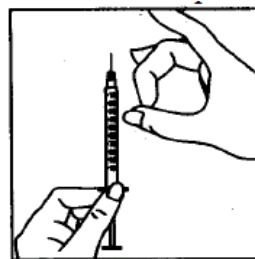


Se mais de um frasco-ampola de GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg) tiver sido prescrito, reinjete lentamente a solução no outro frasco de pó liofilizado, repetindo o passo 3.

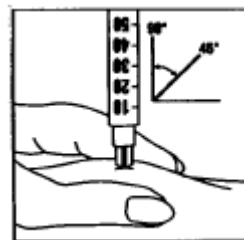
Se alfalutropina (LUVERIS[®]) for prescrita com GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg), você pode misturar os dois medicamentos para efetuar apenas uma injeção. Para isso, você deve reconstituir primeiro a alfalutropina com o diluente que acompanha o GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg), aspirar a solução de volta à seringa e reinjetar no frasco-ampola de GONAL-f[®] 75 UI (5,5 µg). Depois que o pó estiver dissolvido, aspirar a solução de volta à seringa. Verifique se existem partículas e utilize somente se a solução estiver límpida.

Até três frascos de pó liofilizado podem ser dissolvidos com 1 ml de diluente.

5. Preparação da seringa para a injeção: troque a agulha de reconstituição pela agulha fina e elimine as bolhas de ar existentes. Segure a seringa com a agulha para cima e bata suavemente nas laterais com os dedos até que todas as bolhas de ar se concentrem na parte superior. Empurre o êmbolo até que todas as bolhas de ar tenham sido eliminadas.



6. Injeção da dose: injetar imediatamente a solução. Seu médico ou enfermeira já devem ter lhe orientado sobre o local da aplicação (por exemplo, barriga, parte frontal da coxa). Para reduzir ao mínimo a irritação da pele selecione uma zona diferente todos os dias. Limpe a área escolhida com um chumaço de algodão embebido em álcool com movimentos circulares. Aperte firmemente a pele entre o polegar e o indicador e espete a agulha com uma inclinação entre 45° e 90°, como se estivesse atirando um dardo. Injete o medicamento sob a pele pressionando lentamente o êmbolo. Não injete diretamente numa veia. Utilize o tempo que for necessário para injetar toda a solução. Retire imediatamente a agulha e limpe a pele com um chumaço de algodão embebido em álcool, com suaves movimentos circulares.



7. Depois da aplicação: jogue fora todos os materiais utilizados assim que a aplicação estiver concluída. Descarte imediatamente todas as agulhas e frascos de vidro vazios de forma segura, preferencialmente em um recipiente apropriado para objetos cortantes, que pode ser adquirido nas farmácias. Qualquer quantidade não utilizada da solução deve ser eliminada.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0089.0363

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br



GONAL-f[®]
alfafolitropina

Merck S/A

Solução injetável
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 pré-carregadas.

900 UI (66 µg) / 1,5 mL: 1 caneta pré-carregada com cartucho contendo 1,5 mL de solução injetável de alfafolitropina e 14 agulhas;

450 UI (33 µg) / 0,75 mL: 1 caneta pré-carregada com cartucho contendo 0,75 mL de solução injetável de alfafolitropina e 7 agulhas;

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

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

Composição

Cada cartucho de GONAL-f® solução injetável contém:

	900 IU / 1,5 mL (66 µg / 1,5 mL)	450 IU / 0,75 mL (33 µg / 0,75 mL)	300 IU / 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 monoidratado	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 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 ovócitos 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 ovócitos 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 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 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. Muito 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 congênicas

A prevalência de malformações congênicas 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 espermatozoide) 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 espermatozoide 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 pré-carregada 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 pré-carregada 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 comparativos 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 IIU.

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 aplicação”.

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

Muito raros: Tromboembolia, geralmente associada à OHSS grave.

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

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

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 22/06/2014.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293
www.merck.com.br

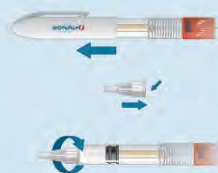


GONAL-f®
alfafolitropina
Preenchido por massa Injetor



GONAL-f® Injetor. Guia de aplicação

1 Preparando o injetor



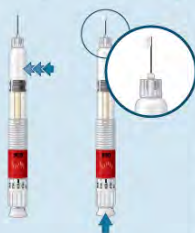
Retire a tampa do injetor.

Pegue uma agulha e retire a aba de liberação da tampa externa da agulha (se a aba estiver danificada ou solta, não use a agulha, descarte-a em lugar apropriado).

Com a aba removida, segure firmemente a tampa externa da agulha, pressione contra a extremidade rosqueada do injetor e gire em sentido horário até que esteja bem fixada.

IMPORTANTE! Agulhas descartáveis. Utilizar em uma única aplicação e depois descartá-la em lugar apropriado.

Preparando o injetor antes do primeiro uso



Ajuste a seta indicadora de dose usando o mostrador de dosagem até 37,5 UI (números em preto) e puxe o botão de injeção.

Retire a tampa interna da agulha e segure o injetor com a agulha apontando para cima.

Dê leves toques no porta-cartucho para que pequenas bolhas de ar subam em direção à agulha.

Mantendo a agulha voltada para cima, empurre completamente o botão de injeção. Deve aparecer uma gota de líquido na ponta da agulha, indicando que ela está pronta para uso. Se não aparecer líquido na primeira vez, repita esta etapa.

A quantidade de líquido que aparecer na ponta da agulha corresponde apenas ao excesso da caneta.

Esta etapa só precisa ser realizada antes do primeiro uso de um novo injetor.

2 Ajustando a dose



Gire a escala (preta) de seleção de dose e selecione a dose prescrita pelo seu médico. A dose escolhida deverá estar alinhada com a seta (preta) indicadora da dose desenhada no injetor. Se perceber que a dose errada foi selecionada, é possível refazer a seleção nesta etapa.

Se for necessária a mesma dose em cada injeção, a seta de dose poderá simplesmente ser deixada na mesma posição no selecionador de dosagem, pronta para a injeção seguinte.

ATENÇÃO! Uma vez puxado o botão de injeção, a dose não poderá ser mudada. Se a dose estiver incorreta após puxar o botão de injeção, a paciente terá que descartar o medicamento e repetir o processo novamente.

3 Confirmando a dose



Uma vez confirmada a dose, puxar o botão de injeção até o final.

Verifique no indicador cinza se a escala vermelha de controle da dose está alinhada com a dose selecionada.

IMPORTANTE! Antes de puxar o botão de injeção, verifique se a dose está correta na escala (preta) de seleção da dose.

4 Aplicando a injeção



Escolher o local da injeção de acordo com a orientação de seu médico.

Limpe o local escolhido para a aplicação da injeção com algodão embebido em álcool (não fornecido pela Merck Serono).

Insira a agulha na pele num ângulo de 90° e pressione completamente o botão de injeção.

Mantenha o botão de injeção pressionado e deixe que a agulha continue na pele por pelo menos 10 segundos. Isto assegura que a dose completa foi injetada. Verifique que o indicador cinza não está mais visível, isto garante que a dose foi administrada completamente. Com o botão de injeção pressionado, remova a agulha da pele.

Removendo a agulha



Segurar o injetor firmemente pelo porta-cartucho. Recolocar cuidadosamente a capa externa na agulha, como mostra a figura.



Segurando a capa externa firmemente, desconectar a agulha, girando-a no sentido anti-horário. Retirar a agulha depois de cada injeção e descartá-la em local apropriado. Uma vez removida a agulha, recolocar a tampa do injetor.

Cuidados de conservação

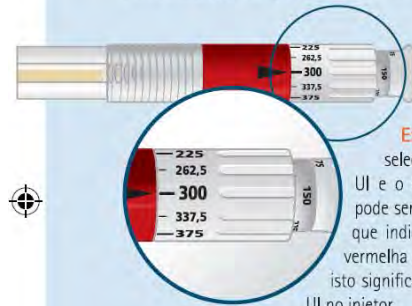
O GONAL-f® Injetor nas apresentações de 900 UI/1,5 ml, 450 UI/0,75 ml e 300 UI/0,5 ml deve ser guardado sob refrigeração entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não congelar.

Durante o período de validade, este produto pode ser guardado abaixo de 25°C por até 28 dias, protegido da luz, devendo ser descartado após esse período.

Anote no injetor pré-enchido de GONAL-f® a data do primeiro dia de uso. Jogue fora o injetor depois de passados 28 dias da primeira abertura, independentemente da quantidade de medicamento que ainda exista nele.

Aplicando uma dose parcial

A escala vermelha de controle da dose no botão de injeção permite verificar se a última dose está completa ou não. Só pode ser puxada até à marca (seta) indicadora da quantidade de medicamento que permanece no injetor. Se a dose carregada não for suficiente para completar a injeção, injetar a dose parcial (que sobrou na caneta) e completar a dose prescrita imediatamente com a quantidade que faltou, utilizando um novo injetor (não se esqueça de registrar a dose parcial).



Exemplo: Se a dose selecionada foi de 300 UI e o botão de injeção só pode ser puxado até a marca que indica 150 UI na escala vermelha de controle da dose, isto significa que só restam 150 UI no injetor.

Neste caso, deve-se injetar os 150 UI e completar a dose restante de 150 UI com um novo injetor.

ATENÇÃO! Lembre-se de preparar o injetor antes do primeiro uso.

AVISO IMPORTANTE: A informação contida neste material não deve ser utilizada para diagnosticar, tratar, curar ou prevenir nenhuma enfermidade sem a opinião de um médico qualificado. A infertilidade é uma condição patológica relevante que deve ser diagnosticada e tratada por um profissional de saúde especializado nesta área. Não se deve iniciar qualquer tratamento sem antes consultar um médico.

Componentes

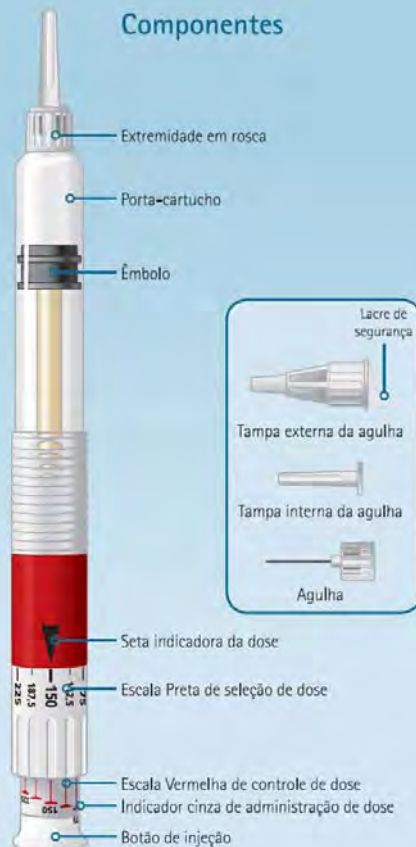


Tabela de acompanhamento de administração das doses

DIA	DATA	APRESENTAÇÃO DO INJETOR	DOSE DO DIA (UI)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

Se você esqueceu de utilizar GONAL-f®

Não aplique uma dose extra de GONAL-f (FbM) para compensar as injeções esquecidas. Entre em contato com seu médico.

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
12/01/2015		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)
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)

GONAL-f® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
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)
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)