



Gonapeptyl[®] Daily

Laboratórios Ferring Ltda.
Solução Injetável
0,1 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gonapeptyl® Daily
acetato de triptorrelina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 0,1 mg/ml de acetato de triptorrelina disponível em embalagens contendo 7 seringas com 1 ml cada.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 ml de solução injetável contém:

triptorrelina (na forma de acetato de triptorrelina) 0,1mg
(equivalente a 95,6 mcg de triptorrelina base livre).

Excipientes: cloreto de sódio, ácido acético glacial e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gonapeptyl® Daily é destinado ao uso em técnicas de reprodução assistida (FIV e/ou ICSI) para supressão das gonadotropinas endógenas (*downregulation*) e para prevenção de picos prematuros de LH.¹

¹ CID 10: Infertilidade feminina – N979

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que:

Os análogos do GnRH usados durante a hiperestimulação ovariana controlada (HOC) influenciam os resultados de FIV nas pacientes com resultado prévio desfavorável. Um estudo de 728 pacientes com ciclos consecutivos falhos de FIV comparou o grupo que fez uso de agonista do GnRH triptorrelina (n=384) com o grupo que utilizou antagonista do GnRH (n=344). Este estudo concluiu que as pacientes do grupo triptorrelina (agonista do GnRH) mostrou taxa de gravidez clínica significativamente maior (20,8%) versus o grupo antagonista do GnRH (14,5%).¹

A utilização dos análogos do GnRH na hiperestimulação ovariana controlada (HOC) pode influenciar a receptividade endometrial. Estudo envolvendo 712 ciclos FIV em pacientes sob hiperestimulação ovariana controlada com antagonista ou agonista do GnRH com transferência de pelo menos um embrião de alta qualidade. O estudo mostrou espessamento endometrial significativamente maior e taxa de gravidez mais elevada no grupo agonista do GnRH.²

Os análogos do GnRH influenciam os resultados de FIV de pacientes portadores da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e submetidas a hiperestimulação ovariana controlada (HOC). Um estudo de 152 ciclos de pacientes com SOP mostrou taxa de gravidez significativamente maior, 36% no protocolo com agonista de GnRH triptorrelina (n=50) compara com 19,6% no protocolo com agonista do GnRH (n=102).³

Referência bibliográfica:

¹ Orvieto R. e col., GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis a priori. Fertil Steril. 2009; 91:1378-80.

² Orvieto R. e col., GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. Fertil Steril. 2008; 90:1294-6.

³ Orvieto R. e col., What is the preferred GnRH analogue for polycyst ovary syndrome patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization? Fertil Steril. 2009; 91: 1466-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A triptorrelina, componente ativo do Gonapeptyl® Daily, é um decapeptídeo sintético análogo do hormônio natural de liberação de gonadotropina (GnRH).

O GnRH é sintetizado no hipotálamo e regula a biossíntese e a liberação das gonadotropinas LH (hormônio luteinizante) e do FSH (hormônio folículo estimulante) pela hipófise. A triptorrelina estimula muito mais a secreção de LH e FSH pela hipófise, em comparação à gonadorelina, e possui uma ação mais prolongada. O aumento dos níveis de LH e de FSH nas mulheres leva, inicialmente, ao aumento na concentração de estrógeno sérico. A administração contínua de agonista de GnRH resulta na inibição da hipófise em secretar LH e FSH. Esta inibição leva a redução da esteroidogênese levando a queda na concentração de estradiol sérico a níveis de pós-menopausa ou castração.

Não foi estabelecido o exato tempo de duração da ação de Gonapeptyl® Daily, porém a supressão hipofisária é mantida por pelo menos 6 dias após a interrupção da administração.

O uso de Gonapeptyl® Daily para a indução da *downregulation* (supressão hipofisária) pode prevenir o aumento repentino de LH e desta forma prevenir a ovulação prematura e/ou a luteinização folicular. O uso de agonistas de GnRH para *downregulation* reduz as taxas de ciclos cancelados e aumenta as taxas de gravidez em ciclos de Técnicas de Reprodução Assistida (TRA).

Após a descontinuação de Gonapeptyl® Daily, é esperada a queda nos níveis de LH circulante, sendo que os níveis basais de LH retornam em aproximadamente duas semanas.

Propriedades farmacocinéticas

Os dados farmacocinéticos sugerem que após a administração subcutânea de Gonapeptyl® Daily a biodisponibilidade sistêmica da triptorrelina é próxima a 100%. A meia-vida de eliminação da triptorrelina é de 3 a 5 horas, indicando que a triptorrelina é eliminada dentro de 24 horas. O metabolismo de peptídeos de cadeia pequena e de aminoácidos ocorre primeiramente no fígado e nos rins. A triptorrelina é excretada principalmente pela urina.

Estudos clínicos indicam que é baixo o risco de acúmulo de triptorrelina em pacientes com disfunção severa hepática e renal.

Dados pré-clínicos de segurança

Em ratos tratados com triptorrelina por longos períodos de tempo, foi detectado um aumento de tumores hipofisários. Sabe-se que os análogos de LHRH induzem tumores hipofisários em roedores devido à regulação específica do sistema endócrino desses animais que é diferente da regulação em humanos.

A influência da triptorrelina sobre anormalidades hipofisárias em humanos é desconhecida e a observação oriunda dos ratos não é considerada relevante para os humanos.

A triptorrelina não é teratogênica, mas existem indicações de retardo no desenvolvimento fetal e no parto em ratos.

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base nos estudos de toxicidade de doses repetidas e de genotoxicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gonapeptyl® Daily está contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à triptorrelina ou aos outros componentes da fórmula;
- Hipersensibilidade ao hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) ou aos análogos de GnRH;
- Gravidez;
- Lactação

Este medicamento está classificado na categoria D conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Deve-se ter cautela quando Gonapeptyl® Daily é administrado concomitantemente a drogas que afetam a secreção de gonadotropina pela hipófise; o médico deverá monitorar a dosagem hormonal da paciente.

Mulheres potencialmente férteis devem ser examinadas cuidadosamente antes do tratamento para excluir-se a gravidez.

O uso de agonistas de GnRH pode causar uma redução de densidade óssea. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes que apresentam fatores de risco para osteoporose (por exemplo: abuso crônico de álcool, tabagismo, terapia de longo prazo com medicamentos que reduzem a densidade óssea, anticonvulsivantes ou corticóides, histórico familiar de osteoporose ou desnutrição).

Deve ser confirmado se a paciente não está grávida antes de iniciar o tratamento com Gonapeptyl® Daily.

Raramente, o tratamento com agonistas de GnRH podem revelar a presença prévia de um adenoma não diagnosticado das células da pituitária. Estes pacientes podem apresentar apoplexia da pituitária caracterizada por súbita dor de cabeça, vômitos, deficiência visual e oftalmoplegia.

Alterações de humor, incluindo depressão foram relatadas. Pacientes com depressão conhecida devem ser monitoradas durante o tratamento.

Redução da densidade óssea

O uso de agonistas de GnRH pode causar redução na densidade óssea em média 1% ao mês durante o período de tratamento de 6 meses de tratamento. Cada 10% de redução na densidade óssea está associada a um aumento de duas a três vezes no risco de ocorrerem fraturas ósseas. Por essa razão, o tratamento sem terapia de reposição não deve exceder o período de 6 meses de duração. Na maioria das mulheres, é conhecido que a reposição da perda óssea ocorre entre 6 – 9 meses após o término do tratamento.

Não há dados específicos para pacientes com osteoporose ou com fatores de risco para osteoporose. Uma vez que a redução da densidade óssea pode ser prejudicial a estas pacientes, o tratamento com triptorrelina deve ser avaliado de acordo com a paciente e ser iniciado apenas se os benefícios do tratamento sobrepuserem os riscos, após avaliação cuidadosa.

Durante as técnicas de reprodução assistida

O maior cuidado (monitoramento clínico e ultrassonográfico) deve ser tomado aos primeiros sinais de hiperestimulação, principalmente se a manifestação for induzida usando-se gonadotropinas exógenas. Sinais clínicos de hiperestimulação moderada incluem hipovolemia, taquicardia, hipotensão, oligúria, desidratação, ascite, efusão pleural e comprometimentos da função renal e da coagulação, o que, dependendo da gravidade, pode necessitar hospitalização.

Recomenda-se o monitoramento por ultrassonografia que deve ser realizada durante o período da gravidez (dentro das primeiras 4 semanas).

O uso de Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) está associado ao aumento no risco de ocorrer múltiplas gestações, abortos, gravidez ectópica e malformação congênita. Estes riscos também são possíveis quando Gonapeptyl® Daily é utilizado como complemento na terapia de hiperestimulação ovariana controlada, podendo também aumentar o risco de cistos ovarianos e de síndrome de hiperestimulação ovariana – SHEO.

O recrutamento folicular induzido pelo uso de agonistas de GnRH e gonadotropinas, pode estar aumentado em uma minoria de pacientes predispostas, especialmente em casos de síndrome do ovário policístico.

Assim como outros análogos de GnRH, existem relatos de síndrome do ovário policístico associados com o uso de triptorelina em combinação com gonadotropinas.

Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO)

A SHEO é um evento médico distinto do aumento ovariano não complicado. A SHEO é uma síndrome que pode se manifestar com crescente grau de severidade. Ela compreende o aumento do ovário, aumento dos esteróides sexuais sanguíneos e aumento na permeabilidade vascular que pode resultar no acúmulo de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e raramente no pericárdio. Os seguintes sintomas podem ser observados em casos severos de SHEO: dor abdominal, distensão abdominal, aumento ovariano severo, ganho de peso, dispnéia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia. Avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, alteração no balanço eletrolítico, ascite, hemoperitônio, derrame pleural, hidrotórax, dor pulmonar aguda e eventos tromboembólicos.

A resposta ovariana excessiva devido ao tratamento com gonadotropina raramente implicará em SHEO a não ser que o hCG seja administrado para iniciar a ovulação. Portanto em casos de hiperestimulação ovariana é prudente não utilizar o hCG e instruir a paciente a não ter relações sexuais ou usar método anticoncepcional de barreira por pelo menos 4 dias. A síndrome de hiperestimulação ovariana poderá progredir rapidamente (dentro de 24 horas ou até vários dias) e tornar-se um evento médico sério, portanto as pacientes devem ser monitoradas por pelo menos 2 semanas após a administração de hCG.

A SHEO poderá ser mais grave ou de maior duração na ocorrência de gravidez. A SHEO se manifesta com maior frequência depois de encerrado o tratamento hormonal e atinge o seu ponto máximo aproximadamente entre 7 a 10 dias após o tratamento, retrocedendo normalmente, de forma espontânea após a menstruação.

Havendo uma manifestação grave de SHEO o tratamento com a gonadotropina deverá ser interrompido, caso ainda persista, a paciente deverá ser hospitalizada e um tratamento específico deve ser iniciado para SHEO, por exemplo, repouso, infusão intravenosa de soluções de eletrólito ou colóides e heparina.

A síndrome ocorre com maior incidência em pacientes com doença de ovário policístico.

O risco de SHEO pode ser maior com o uso de agonistas de GnRH em combinação com as gonadotropinas do que com o uso de apenas gonadotropinas.

Cistos ovarianos

Os cistos ovarianos podem ocorrer durante a fase inicial do tratamento com o agonista do GnRH. Normalmente os cistos são assintomáticos e não funcionais.

Gravidez e lactação

Gravidez

Este medicamento está classificado na categoria D conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”.

Antes de iniciar o tratamento, mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas para se excluir a possibilidade de gravidez. Com exceção dos casos em que a triptorelina é usada para o tratamento de infertilidade, métodos contraceptivos não hormonais devem ser adotados durante o tratamento até que se inicie um novo sangramento menstrual.

A triptorelina não deve ser utilizada durante a gravidez. O uso concomitante deste tipo de medicação (agonistas de GnRH) está associado a um risco teórico de abortamento ou anormalidades fetais. Dados limitados sobre uso de triptorelina durante a gravidez não demonstram um risco aumentado de malformações congênitas. No entanto, estudos de acompanhamento de longo prazo para avaliar o desenvolvimento são limitados. Dados de animais não indicam efeitos diretos ou indiretos com respeito à gravidez ou desenvolvimento pós-natal, porém há indícios de fetotoxicidade e retardo no parto. Baseado em efeitos farmacológicos indesejáveis, problemas na gravidez e feto não podem ser excluídos. Portanto Gonapeptyl® Daily não deve ser utilizado durante a gravidez.

Quando a triptorelina é usada no tratamento de infertilidade, não há evidências clínicas que sugiram uma relação causal entre o seu uso e a ocorrência de anormalidades no desenvolvimento dos óvulos ou na gravidez.

Caso a paciente fique grávida, o tratamento com Gonapeptyl® Daily deve ser interrompido imediatamente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não existem informações adequadas sobre o uso de Gonapeptyl® Daily durante a amamentação.

O uso de triptorelina não é recomendado em mulheres que amamentam porque muitos fármacos são excretados pelo leite humano e os seus efeitos na lactação e nos lactentes não foram determinados.

Cuidados e advertências para populações especiais

No caso das pacientes com função renal e hepática prejudicada, a triptorelina possui uma meia-vida final de 7 a 8 horas, comparada à 3 a 5 horas nas pacientes saudáveis. Para a indicação de FIV (fertilização *in vitro*), apesar da exposição prolongada, espera-se que a triptorelina não esteja presente na circulação sanguínea no momento da transferência do embrião.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e de usar máquinas. No entanto, devido ao perfil farmacológico de Gonapeptyl® Daily é provável que não ocorra nenhuma influência ou que esta seja insignificante na habilidade de dirigir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de triptorrelina juntamente a outros medicamentos que afetam a secreção hipofisária de gonadotropina deve ser realizada com precaução e recomenda-se o monitoramento dos níveis hormonais do paciente.

Não foram investigadas interações entre Gonapeptyl® Daily e outros medicamentos. Existe a possibilidade de interações medicamentosas com medicamentos comumente utilizados, incluindo medicamentos que liberam histamina.

Gonapeptyl® Daily não deve ser misturado a outros medicamentos, pois, não foram realizados estudos de compatibilidade.

Não há dados sobre a interação de Gonapeptyl® Daily com alimentos e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gonapeptyl® Daily deve ser armazenado sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C. Não congelar. A seringa disponível deve ser armazenada na embalagem original, protegida da luz.

Este medicamento tem validade de 36 meses (3 anos) a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Após a administração da injeção, a seringa não deverá ser reutilizada.

Cada seringa possui solução injetável incolor e transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gonapeptyl® Daily 0,1 mg deve ser aplicado por via subcutânea e administrado uma vez ao dia na parte inferior do abdômen. Após a primeira injeção, recomenda-se que a paciente permaneça sob supervisão médica por 30 minutos para garantir que não ocorra reação alérgica ou pseudo reação alérgica. As injeções podem ser administradas pela própria paciente contanto que a paciente esteja ciente dos sintomas que indicam hipersensibilidade, as consequências de tal reação e a necessidade de intervenção médica. O local de injeção deve variar para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

Está indicado para a supressão dos níveis de gonadotropinas endógenas em medicina reprodutiva. Para obter-se a supressão da hipófise (*downregulation*) deve-se aplicar Gonapeptyl® Daily, por via subcutânea, na dose de 0,1 mg diárias, cinco a 'sete dias antes da menstruação. É necessária a confirmação da supressão da hipófise (*downregulation*) através da mensuração dos níveis de estradiol circulantes.

A magnitude da supressão na forma de hipogonadismo é determinada com base nos níveis de estrógenos circulantes. Quando os níveis de estradiol estiverem abaixo de 50 pg/ml, a estimulação com gonadotropinas exógenas (por exemplo, Menopur®) pode ser iniciada.

Gonapeptyl® Daily por via subcutânea na dose de 0,1 mg diária deve continuar sendo aplicado, associado ao uso das gonadotropinas exógenas, até que se obtenham três ou mais folículos maiores ou iguais a 17 mm de diâmetro.

Monitoramento terapêutico

Testes regulares de níveis hormonais incluindo estradiol e também exames de ultrassom são aconselhados durante a reprodução assistida. No caso de estimulação excessiva do ovário, a administração de gonadotropinas deve ser reduzida ou interrompida.

O limite máximo diário de administração é de 0,1 mg/dia em dose única ou a critério médico.

Após a administração de Gonapeptyl Daily a seringa não deve ser reutilizada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais frequentes são: cefaleia (0,6%) e síndrome da hiperestimulação ovariana (0,6%). Quando usado para o tratamento de infertilidade, podem ser observadas: síndrome da hiperestimulação ovariana, aumento dos ovários, dispneia, dores pélvicas e abdominais.

Ovários policísticos foram raramente relatados (0,2%) durante a fase inicial do tratamento com Gonapeptyl® Daily.

Não foram relatadas reações anafiláticas nos estudos clínicos e os poucos casos de hipersensibilização foram relatados no período pós-comercialização.

Resumo de reações adversas relatadas em estudos clínicos e pós-comercialização:

	Incomum ($\geq 1/1000$ até $< 1/100$)	Frequência desconhecida (não podem ser estimadas com os dados disponíveis)
Desordens do sistema imunológico		hipersensibilidade
Desordens do sistema nervoso	cefaleia	
Desordens oculares		visão embaçada, deficiência visual
Desordens vasculares	fogachos	
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais		dispneia
Desordens gastrointestinais		dor abdominal
Desordens da pele e do tecido subcutâneo		hiperidrose (transpiração aumentada), prurido (coceira), erupção cutânea, urticária, angioedema,
Desordens do sistema reprodutivo e mamário	síndrome de hiperestimulação ovariana*, ovário policístico**	aumento do ovário, dores pélvicas
Desordens gerais e nos locais de administração	eritema, dor e hematoma no local da injeção	inflamação no local da injeção

* Os seguintes sintomas podem ser observados nos casos graves de hiperestimulação ovariana: dor e distensão abdominal, ganho de peso, aumento ovariano, redução da micção, náuseas, vômitos, diarreia e falta de ar.

** Casos de ovários policísticos só foram relatos em estudos clínicos e não na pós-comercialização. Eles podem ocorrer durante a fase inicial do tratamento com agonistas de GrRH. São geralmente assintomáticos e não-funcionais.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem pode resultar em ação prolongada do medicamento. Em caso de superdosagem o tratamento com Gonapeptyl® Daily deve ser interrompido temporariamente.

Nenhuma reação adversa foi relatada decorrente de superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2876.0014

Farmacêutico Responsável: Helena Satie Komatsu
CRF/SP 19.714

Fabricado por: Ferring GmbH

Wittland 11 - D-24109 – Kiel, Alemanha.

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162 St. Prex, Suíça

Importado, comercializado e registrado por: Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 - São Paulo – SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)



[illegible]