

AMOSTRA NÃO COMERCIAL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

GONAL-f®

alfafolitropina

Solução injetável em caneta pré-carregada

USO SUBCUTÂNEO
USO ADULTO

serono

Características Farmacológicas

A alfafolitropina é o hormônio folicular estimulante humano recombinante (FSH) produzido por meio de engenharia genética aplicada a uma linha de células de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

Propriedades farmacodinâmicas

Na mulher, o efeito mais importante resultante da administração de FSH é o desenvolvimento de folículos de Graaf maduros. No homem com insuficiência de FSH, GONAL-f® administrado concomitantemente com hCG, durante pelo menos 4 meses, induz a espermatogênese.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no líquido do espaço extracelular com uma semi-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminado com uma semi-vida terminal de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no estado de equilíbrio e a depuração total são de 10 L e 0,6 L/h, respectivamente. Um oitavo da dose de alfafolitropina é excretada 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 gonadotropinas endógenas se encontra suprimida, a alfafolitropina mostrou, no entanto, estimular eficazmente o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

Indicações

- Anovulação (incluindo a Síndrome do Ovário Policístico, SOP) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- GONAL-f® está indicado para o estímulo do desenvolvimento multifollicular em pacientes que pretendem uma superovulação em técnicas de reprodução assistida (ART), como fertilização *in vitro* (IVF), transferência intra-falopiana de gameta (GIFT) e transferência intrafalopiana de zigoto (ZIFT).
- GONAL-f® não 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.

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

Contra-Indicações

- Hipersensibilidade anterior à folitropina, FSH ou a qualquer dos excipientes
- Tumores do hipotálamo ou da hipófise
- Na mulher:
 - hipertrofia ou cistos ovarianos não originários da Síndrome do Ovário Policístico
 - hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
 - carcinoma do útero, ovário ou mama.

Não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como:

Na mulher:

- insuficiência ovárica primária
- malformação dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- tumores fibróides do útero incompatíveis com a gravidez

No homem:

- insuficiência testicular primária

Posologia e Modo de Usar

GONAL-f® 900 UI/1,5 mL, 450 UI/0,75 mL e 300 UI/0,5 mL devem ser aplicados por via subcutânea (vide "Instruções de Uso" em anexo).

As doses recomendadas de GONAL-f® são as mesmas utilizadas com o FSH urinário (natural). A avaliação clínica do GONAL-f®, indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento, não devem diferir dos presentemente utilizados com as preparações contendo FSH urinário (natural). No entanto quando se utilizam tais doses, em estudos comparativos de GONAL-f® e do FSH urinário (natural), GONAL-f® mostrou ser mais eficaz do que o FSH urinário (natural), em especial, quando é necessário administrar-se dose total mais baixa e um período de tratamento mais curto para se atingir as condições pré-ovulatórias.

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

Aconselha-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir:

Mulheres com Anovulação (incluindo SOP):

O objetivo da terapia com GONAL-f® é a de desenvolver um único folículo de Graaf maduro do qual o óvulo será liberado após a administração de hCG.

GONAL-f® pode ser administrado durante um período, em injeções diárias. Em pacientes menstruais o tratamento deve começar dentro dos primeiros 7 dias do ciclo menstrual.

O tratamento deve ser ajustado com a resposta individual da paciente conforme avaliado pela medição (i) tamanho do folículo por ultra-som e/ou (ii) secreção de estrogênio. Um regime comumente usado começa com 75-150 UI FSH por dia e é aumentado de preferência em 37,5 UI (até 75

UI) em intervalos de 7 ou de preferência, 14 dias se necessário, para obter uma resposta adequada, mas não excessiva. A dose máxima diária não é normalmente superior a 225 UI de FSH. Se uma paciente não responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser cancelado e a paciente deve recomeçar o tratamento seguinte com uma dose inicial mais alta do que a do ciclo anteriormente abandonado.

Quando é obtida uma resposta ótima, uma única injeção de hCG deve ser administrada 24-48 horas após a última injeção de GONAL-f®. Recomenda-se que a paciente tenha relação sexual no dia e no dia seguinte da administração de hCG.

Se for obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a aplicação do hCG suspensa. O tratamento deve recomeçar no próximo ciclo com dosagem menor que a do ciclo anterior.

Mulheres submetidas à estimulação ovariana para o desenvolvimento folicular múltiplo prévio à fertilização *in vitro* ou outras Técnicas de Reprodução Assistida:

O esquema posológico geralmente 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 estrogênio e/ou ultra-som), sendo a dose ajustada de acordo com a resposta da paciente, não ultrapassando normalmente as 450 UI diárias. Em geral, obtêm-se um desenvolvimento folicular adequado em média no décimo dia do tratamento (de 5 a 20 dias).

Uma única injeção de hCG é administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f® para induzir a maturação final do folículo.

"Down-regulation" com agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) é comumente usado para suprimir o aumento de LH endógeno e para controlar os níveis tônicos de LH. Em protocolo comumente usado, GONAL-f® é administrado aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista, até ser obtido desenvolvimento folicular adequado. Por exemplo, após tratamento de duas semanas com um agonista, 150-225 UI de GONAL-f® são administradas durante os primeiros 7 dias. A dose é, então, ajustada de acordo com a resposta ovariana e deve receber constante monitoração.

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

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

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapêutica com GONAL-f® em associação com a alfafolitropina (Luvris®) é o desenvolvimento de um único "folículo de Graaf" maduro, a partir do qual será liberado o óvulo após administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). GONAL-f® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com a lutropina alfa. Dado que essas pacientes são amenorréicas e têm uma reduzida secreção de estrogênio endógeno, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada paciente, avaliada por ultrassonografia através da medição das dimensões do folículo e pelo nível de estrogênios. Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de lutropina alfa e com 75 a 150 UI de FSH.

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

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de hCG, de 24 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f® e de lutropina alfa (Luvris®). Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intra-uterina.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Caso seja obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e o hCG não deve ser administrado. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico:

GONAL-f® deve ser administrado na dosagem de 150 UI três vezes por semana, em combinação com a gonadotropina coriônica humana (hCG) por pelo menos quatro meses. Se após este período, não houver resposta, deve-se continuar com o tratamento combinado. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para obter a espermatogênese.

Advertências e Precauções Especiais

GONAL-f® é uma substância gonadotrófica potente capaz de causar reações adversas ligeiras a graves, só devendo ser utilizada por médicos bem familiarizados com problemas de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotropinas 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 ecográfica regular 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. Uma resposta insuficiente pode ocorrer em alguns pacientes. Tanto no homem como na mulher, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz, em relação ao objetivo do tratamento.

A auto-administração do GONAL-f® deve ser unicamente efetuada por pacientes bem motivados, adequadamente treinados e que tenham acesso às recomendações de um especialista. Durante o treino do paciente para a auto-administração, deve prestar-se especial atenção às instruções específicas para utilização da caneta pré-carregada.

A primeira injeção de GONAL-f® deve ser administrada sob supervisão médica direta.

Tratamento na mulher

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal, assim como devem ser estudadas as possíveis contra-indicações de uma gravidez. Em particular, as pacientes devem ser avaliadas com relação ao hipotireoidismo, insuficiência da supra-renal, hiperprolactinemia e tumores do hipotálamo ou hipófise, instituindo-se um tratamento específico apropriado.

Nas mulheres submetidas à estimulação do crescimento folicular, quer como tratamento de infertilidade anovulatória ou para realização de Técnicas de

AMOSTRA NÃO COMERCIAL

Reprodução Assistida, pode ocorrer um aumento do volume ovariano ou o desenvolvimento de hiperestimulação. A adesão à posologia 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 adequada dos índices de desenvolvimento e maturação foliculares o médico deve ser experiente na interpretação dos testes relevantes.

Nos ensaios clínicos, GONAL-f® demonstrou aumentar a sensibilidade ovariana quando administrado com lutropina alfa. Se um aumento do 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 gonadotropina menopáusic humana (hMG). A comparação com dados históricos sugere que a taxa de ovulação obtida com GONAL-f®/LH é similar à obtida com o hMG.

Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (OHSS)

A OHSS é um quadro clínico distinto do aumento do volume ovariano sem complicações. A OHSS é uma síndrome que pode apresentar-se com níveis crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento definido do volume ovariano, níveis plasmáticos elevados de esteróides 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-se observar a seguinte sintomatologia: dor e distensão abdominais, aumento do volume ovariano com gravidade, aumento de peso, dispnéia, oligúria e sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Uma avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitônio, derrame pleural, hidrotórax, distensão pulmonar aguda e acidentes tromboembólicos.

Uma excessiva resposta ovariana ao tratamento com gonadotropinas raramente origina uma OHSS, exceto se for administrado hCG para induzir a ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana é prudente não administrar hCG e recomendar à paciente a se abster-se de relações sexuais, ou então utilizar métodos anticoncepcionais de barreira, durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (dentro de 24 horas até vários dias) até se tornar num caso clínico grave, devendo portanto acompanhar-se as pacientes durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

A fim de minimizar o risco de OHSS ou de gravidez múltipla, recomenda-se a ecografia, bem como medições de estradiol. Na anovulação, o risco da OHSS e de gravidez múltipla está aumentado com um estradiol sérico >900 pg/mL (3300 pmol/L) e pela presença de mais de 3 folículos com diâmetro de 14 mm ou superior. Na Reprodução Assistida, há um risco aumentado de OHSS com um estradiol sérico >3000 pg/mL (11000 pmol/L) e pela presença de 20 ou mais folículos com diâmetro de 12 mm. Quando o nível de estradiol é >5500 pg/mL (20200 pmol/L) e quando há 40 ou mais folículos no total, pode ser necessário suspender a administração de hCG.

A adesão à posologia recomendada de GONAL-f® e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da terapêutica minimizam a incidência de hiperestimulação ovariana e de gravidez múltipla.

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

A OHSS pode ser mais grave e mais prolongada se ocorrer gravidez. A maior parte das vezes, a OHSS ocorre após a suspensão do tratamento hormonal e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Geralmente, a OHSS resolve espontaneamente com o início do fluxo menstrual.

Se ocorrer OHSS grave, deve suspender-se o tratamento com as gonadotropinas, e em caso de piora, hospitalizar a paciente para instituir a terapêutica específica da OHSS.

Esta síndrome apresenta maior incidência em mulheres com a síndrome do ovário policístico.

Gravidez múltipla

A gravidez múltipla, especialmente de número elevado, conduz a um risco aumentado de efeitos adversos maternos e perinatais.

Em mulheres submetidas à indução da ovulação com GONAL-f®, a incidência de gravidez e nascimentos múltiplos é aumentada em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas são de gêmeos. 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 Reprodução Assistida, está relacionado principalmente com o número e qualidade de embriões implantados, e com a idade da paciente.

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

Perda da gravidez

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em mulheres submetidas à estimulação do crescimento folicular por indução da ovulação ou a técnicas de Reprodução Assistida, do que na população normal.

Gravidez ectópica

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de desenvolvimento de uma gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou por tratamentos de infertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após uma FIV apresentou valores de 2 a 5%, quando comparada com 1 a 1,5% na população em geral.

Neoplasias do aparelho reprodutor

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

Má formações congênicas

A prevalência de má formações congênicas após Técnicas de Reprodução Assistida pode ser ligeiramente superior relativamente às concepções espontâneas. Pensa-se que tal fato possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (ex: idade materna, características do esperma) e pelas gravidezes múltiplas.

Episódios tromboembólicos

O tratamento com gonadotropinas pode aumentar o risco de episódios tromboembólicos em mulheres com tendência para esta ocorrência, como as que apresentam antecedentes familiares. Nestas mulheres o benefício da administração de gonadotropinas deverá ser avaliado *versus* o risco.

Deverá ser realçado, no entanto, que a própria gravidez também aumenta o risco de trombose.

Tratamento no homem

Valores elevados de FSH endógeno são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem ao tratamento com GONAL-f®/hCG.

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

Interações Medicamentosas

O uso concomitante de GONAL-f® com outros medicamentos utilizados na estimulação da ovulação, (por ex. hCG, citrato de clomifeno), pode potenciar a resposta folicular, enquanto que a utilização simultânea de um agonista do 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®.

Gravidez e aleitamento

Não há indicação para a utilização de GONAL-f® durante a gravidez. Na utilização clínica de gonadotropinas, não foi reportado qualquer risco teratogênico, após hiperestimulação ovariana controlada. Em caso de administração durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para avaliar o efeito teratogênico do r-hFSH. Contudo, até o momento, não foi reportada qualquer malformação.

Não se observou qualquer efeito teratogênico em estudos em animais.

GONAL-f® não está indicado durante o aleitamento. Durante o aleitamento, a secreção de prolactina pode piorar o prognóstico à estimulação ovariana.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Reações Adversas

Muito comuns (>1/10):

- Cistos ovarianos;
- Reações ligeiras a graves no local da injeção (dor, rubor, hematomas, edema e/ou irritação no local da injeção);
- Cefaléia.

Comuns (>1/100, <1/10):

- OHSS ligeira a moderada;
- Dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cólica e distensão abdominal.

Pouco comuns (>1/1 000, <1/100):

- OHSS grave

Raras (>1/10 000, <1/1 000):

- Torsão ovariana, uma complicação da OHSS.

Muito raras (<1/10 000):

- Tromboembolismo, geralmente associado com OHSS grave;
- Reações alérgicas sistêmicas moderadas (eritema, rash ou edema facial).

Tratamento no homem

Comuns (>1/100, <1/10)

Ginecomastia, acne e incremento ponderal.

Superdosagem

Não foram observados casos de superdosagem de GONAL-f®, no entanto, pode admitir-se a ocorrência da Síndrome de Hiperestimulação Ovariana.

Cuidados de Conservação

O 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.

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. Com qualquer quantidade restante de medicamento, jogue fora a caneta após passados 28 dias da primeira abertura.

Não utilize o medicamento se existirem partículas na solução ou se a solução não estiver límpida.

Mantenha o GONAL-f® em sua embalagem original.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote , data de fabricação e prazo de validade: Vide cartucho

Registro MS: 1.1124.0205

Farmacêutica Responsável:

Débora Tanaami - CRF-SP nº 19475

Fabricado por:

Industria Farmaceutica Serono S.p.A
Zone Industriale di Modugno
70123 – Bari – Itália

Embalado por:

ATUSA - Ares Trading Uruguay S. A.
Montevideo - Uruguai

Importado e Distribuído por:

Serono Produtos Farmacêuticos Ltda.
R. Dr. Eduardo de Souza Aranha, 387
11º andar - São Paulo – SP
CNPJ 27.944.313/0001-54
Indústria Brasileira

P19912A7