

MERCK

GONAL-f®
alfafolitropina

Merck S/A
Bula para o profissional de saúde

Solução injetável
(CANETA APLICADORA)

300 UI / 0,48 mL

450 UI / 0,72 mL

900 UI / 1,44 mL



alfafolitropina

Hormônio folículo estimulante humano recombinante (r-hFSH)

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de alfafolitropina em caneta aplicadora preenchida.

300 UI / 0,48 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,48 mL de solução injetável e 8 agulhas.

450 UI / 0,72 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,72 mL de solução injetável e 12 agulhas.

900 UI / 1,44 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 1,44 mL de solução injetável e 16 agulhas.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,48 mL de GONAL-f[®] 300 UI contém 21,84 mcg de alfafolitropina* (r-hFSH)

Cada 0,72 mL de GONAL-f[®] 450 UI contém 32,76 mcg de alfafolitropina* (r-hFSH)

Cada 1,44 mL de GONAL-f[®] 900 UI contém 65,51 mcg de alfafolitropina* (r-hFSH)

* A alfafolitropina humana recombinante (r-hFSH) é produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: poloxâmer, sacarose, levometionina, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, metacresol, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

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 indicado para o estímulo do desenvolvimento folicular e ovulação em mulheres com disfunção hipotalâmica-pituitária que apresentam oligomenorreia ou amenorreia. A maioria destas pacientes apresenta Síndrome do Ovário Policístico (SOP).

(II) GONAL-f[®] é indicado para o estímulo do desenvolvimento multifolicular em pacientes que passam por uma hiperovulação 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 indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH.

(III) GONAL-f[®] é 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[®] é 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 o FSH urinário na ART (ver tabela abaixo) e na indução da ovulação, GONAL-f[®] foi mais potente do que o FSH urinário em termos da diminuição da dose total e de um menor período de tratamento necessário para iniciar a maturação folicular.

Na ART, GONAL-f[®] em uma dose total mais baixa e em um período de tratamento menor do que o FSH urinário, resultou num número superior de óocitos obtidos quando comparado com o FSH urinário.

Tabela 1: Resultados do estudo GF 8407 (estudo aleatório, paralelo, de comparação de eficácia e segurança do GONAL-f[®] com o FSH urinário em técnicas de reprodução assistida)

	GONAL-f[®] (n = 130)	FSH urinário (n=116)
Número de óocitos obtidos	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Dias necessários de estimulação	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 clínicas 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

Grupo farmacoterapêutico: Gonadotrofinas, código ATC: G03GA05.

Mecanismo de ação

O hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) são secretados pela hipófise anterior em resposta ao GnRH e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. O FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos, enquanto a ação do LH está envolvida no desenvolvimento, esteroidogênese e maturação do folículo.

Farmacodinâmica

Os níveis de inibina e estradiol (E2) aumentam após a administração de alfa r-hFSH, com subsequente indução do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis séricos de inibina é rápido e pode ser observado já no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto os níveis de E2 demoram mais tempo, sendo observado aumento apenas a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar após 4 a 5 dias de administração diária de alfa r-hFSH e, dependendo da resposta do paciente, o efeito máximo é alcançado após cerca de 10 dias do início da administração de alfa r-hFSH.

Farmacocinética

Não há interação farmacocinética entre alfafolitropina e alfalutropina quando administradas simultaneamente.

Distribuição

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 14 a 17 horas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio está na faixa de 9 a 11L. Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 66% e a meia-vida terminal aparente está na faixa de 24 a 59 horas. A proporcionalidade da dose após administração subcutânea foi demonstrada até 900 UI. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica a acumulação, atingindo o efeito platô em 3 a 4 dias.

Eliminação

O *clearance* total é de 0,6 L/h e cerca de 12% da dose de alfafolitropina é excretada na urina.

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 fetal similar àquela observada com a gonadotrofina menopáusica humana (hMG) urinária. Contudo, como GONAL-f[®] não é indicado na gravidez, estes dados têm relevância clínica limitada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado em casos de:

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

Na mulher:

- hipertrofia ou cistos ovarianos não originados pela Síndrome do Ovário Policístico e de etiologia desconhecida
- 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

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê.

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 prescrita 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 alguns pacientes uma resposta insuficiente e em outras uma resposta exagerada. Tanto no homem como na mulher, recomenda-se usar 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 a 14 dias com incrementos de 37,5 a 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, hemoperitôneo, derrame pleural, hidrotórax ou dificuldade pulmonar aguda. Raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovariana ou eventos tromboembólicos como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto do miocárdio.

Fatores de risco independentes de desenvolvimento da OHSS incluem idade jovem, massa corporal magra, síndrome do ovário policístico, doses mais elevadas de gonadotrofinas exógenas, níveis séricos de estradiol absolutos elevados ou em rápido aumento e episódios anteriores de OHSS, grande número de folículos ovarianos em desenvolvimento e grande número de oócitos recuperados em ciclos de tecnologia de reprodução assistida (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, recomenda-se que a administração de 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 finalizado 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 transferidos, 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 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Os efeitos de GONAL-f® sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

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 o tratamento com GONAL-f®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C) e proteger da luz. Não congelar.

Manter a tampa da caneta para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Antes de aberto e dentro do prazo de validade, o medicamento pode ser armazenado em temperaturas de no máximo 25°C por até 3 meses, sem ser refrigerado novamente. O produto deve ser descartado caso não tenha sido utilizado dentro destes 3 meses.

Após aberto, válido por 28 dias, desde que armazenado em temperatura entre 2°C e 25°C. Anote na caneta preenchida de GONAL-f® a data do primeiro dia de uso. Jogue fora a caneta depois de passados 28 dias da primeira abertura, mesmo que ainda contenha medicamento. No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com GONAL-f® deve ser iniciado 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

A avaliação clínica de GONAL-f® indica que as doses diárias, os regimes posológicos e os métodos de monitorização do tratamento devem ser individualizados para otimizar o desenvolvimento folicular e minimizar o risco de hiperestimulação ovariana indesejada. Recomenda-se a adesão às doses iniciais recomendadas a seguir.

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

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.

Nos estudos clínicos de registo, um regime posológico habitualmente empregado se iniciou com administrações diárias de 75 a 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.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da paciente, como marcadores de reserva ovariana, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovariana prévia à estimulação ovariana.

Dose inicial

A dose inicial pode ser ajustada gradualmente (a) abaixo de 75 UI por dia se for prevista uma resposta ovariana excessiva em termos de número de folículos com base no perfil clínico da paciente (idade, índice de massa corporal, reserva ovariana); ou (b) superiores a 75 até um máximo de 150 UI por dia podem ser considerados se for prevista uma resposta ovárica baixa. A resposta do paciente deve ser monitorada de perto medindo o tamanho e o número do folículo por ultrassom e/ou secreção de estrogénio.

Ajustes de dose

Se a paciente não responder adequadamente (resposta ovariana baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerenciada de acordo com o padrão de atendimento do médico. Nos casos de baixa resposta, a dose diária não deve ultrapassar 225 UI de FSH.

Caso se obtenha uma resposta ovariana excessiva de acordo com a avaliação médica, o tratamento deve ser interrompido e recomenda-se a suspensão da administração de hCG. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose inferior àquela do ciclo anterior.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovariana ótima, 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 deve ser administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f®.

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

Nos estudos clínicos de registro, o esquema posológico habitualmente usado para indução da superovulação envolveu a administração diária de 150 a 225 UI de GONAL-f[®], com início no 2º ou 3º dia do ciclo.

Na prática clínica, a dose inicial é tipicamente individualizada com base nas características clínicas da paciente, como marcadores de reserva ovariana, idade, índice de massa corporal e, se aplicável, resposta ovariana prévia à estimulação ovariana.

Dose inicial

Se for prevista uma resposta ovárica baixa, a dose inicial pode ser ajustada gradualmente até um máximo de 450 UI por dia. Por outro lado, se for esperada uma resposta ovariana excessiva, a dose inicial pode ser reduzida para menos de 150 UI.

A resposta do paciente deve continuar a ser monitorada de perto, medindo o tamanho e o número do folículo por ultrassom e/ou secreção de estrogênio até que o desenvolvimento folicular adequado seja alcançado.

GONAL-f[®] pode ser administrado isoladamente ou, para prevenir a luteinização prematura, em combinação com um agonista ou antagonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).

Ajustes de dose

Se a paciente não responder adequadamente (resposta ovariana baixa ou excessiva), a continuação desse ciclo de tratamento deve ser avaliada e gerenciada de acordo com o padrão de atendimento do médico. Nos casos de baixa resposta, a dose diária não deve ultrapassar 450 UI de FSH.

Maturação folicular final

Quando se obtém uma resposta ovariana ótima, 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 deve ser administrada 24 a 48 horas após a última injeção de GONAL-f[®].

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 a 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 a 14 dias e, preferencialmente, com incrementos de 37,5 a 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 a 48 horas após as últimas injeções de GONAL-f® e de alfalutropina. Recomenda-se que a doente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução assistida com base na avaliação do caso clínico pelo médico.

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 administração de hCG deve ser avaliada. 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 injeção deve ser administrada no mesmo horário todos os dias.

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 estejam devidamente orientadas e que tenham acesso a acompanhamento especializado.

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) leve ou moderada 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.

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

Muito comuns ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muito raras ($< 1/10.000$)

TRATAMENTO EM MULHERES

Distúrbios do sistema imune

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

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: Cefaleias.

Distúrbios vasculares

Raros: Tromboembolia (tanto em associação quanto separadamente de OHSS).

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 de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.0089.0363

Importado e registrado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Produzido por:

Merck Serono S.p.A. – Bari – Itália

ou

Merck Serono S.A. – Aubonne – Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/06/2026.



GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO

Informações importantes sobre a caneta preenchida de GONAL-f®

- Leia as Instruções de Uso e a Bula antes de utilizar a sua caneta preenchida de GONAL-f®.
- Sempre siga todas as orientações destas Instruções de Uso e de treinamentos fornecidos pelo seu profissional de saúde, pois podem diferir da sua experiência anterior. Esta informação permitirá evitar erros no tratamento ou possíveis lesões e/ou contaminações pela picada da agulha.
- A caneta preenchida de GONAL-f® destina-se apenas à injeção subcutânea.
- Utilize a caneta preenchida de GONAL-f® apenas se um profissional de saúde o instruir.
- O profissional de saúde lhe dirá quantas canetas preenchidas de GONAL-f® você necessita para completar o seu tratamento.
- Administre a si mesmo a injeção no mesmo horário todos os dias.
- Os números que aparecem no **visor da dose** apresentam o número de Unidades Internacionais, ou UI, e indicam a dose de alfafolitropina. O seu profissional de saúde informará quantas UI de alfafolitropina devem ser injetadas diariamente.
- Os números exibidos no **visor da dose** ajudarão você a:

- a. Selecionar a dose que lhe foi prescrita (Figura 1).



Fig. 1

- b. Verificar se realizou uma injeção completa (Figura 2).



Fig. 2

- c. Ler a dose remanescente a ser injetada com uma segunda caneta (Figura 3).



Fig. 3

- Remova a agulha da caneta imediatamente após cada injeção.

Não reutilize as agulhas.

Não compartilhe a caneta e/ou agulhas com outra pessoa.

Não utilize a caneta preenchida de GONAL-f® se a mesma tiver caído ou se a caneta estiver rachada ou danificada, pois pode causar lesões e/ou contaminações.

Como utilizar o seu diário de tratamento da caneta preenchida de GONAL-f®

Você encontrará um diário de tratamento ao final deste guia. Use o diário para registrar a quantidade diária injetada. Injetar uma quantidade incorreta do medicamento pode afetar seu tratamento.

- Registre o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e a apresentação da sua caneta (coluna 4).
- Registre a dose que lhe foi prescrita (coluna 5).
- Verifique se selecionou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).
- Depois da injeção, leia o número apresentado no **visor da dose**.
- Confirme se administrou uma injeção completa (coluna 7) ou registre o número apresentado no **visor da dose** se for diferente de “0” (coluna 8).
- Quando necessário, injete-se utilizando uma segunda caneta, selecionando a dose restante escrita na seção “Quantidade a ajustar para a segunda injeção” (coluna 8).
- Registre esta dose restante na seção “**Quantidade ajustada para injetar**” (coluna 6) na linha seguinte.

Usar o diário de tratamento para registrar suas injeções diárias permite que você verifique todos os dias se administrou a dose prescrita completa.

Veja a seguir exemplos de registro diário:

Caneta preenchida de GONAL-f® 300 UI

1 Dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (300 UI/0,48 ml)	5 Dose prescrita	6 7 8 Visor da dose		
					Dose inserida		Quantidade após a injeção
1	10/06	07:00	300 UI	125	125	☒ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
2	11/06	07:00	300 UI	125	125	☒ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
3	12/06	07:00	300 UI	125	125	☐ valor “0”, injeção completa	☒ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade 75 usando outra caneta.
3	12/06	07:00	300 UI	N/A	75	☒ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.

Caneta preenchida de GONAL-f® 450 UI

1 Dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (450 UI/0,72 ml)	5 Dose prescrita	6 7 8 Visor da dose		
					Dose inserida		Quantidade após a injeção
1	10/06	07:00	450 UI	175	175	☒ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
2	11/06	07:00	450 UI	175	175	☒ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
3	12/06	07:00	450 UI	175	175	☐ valor “0”, injeção completa	☒ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade 75 usando outra caneta.
3	12/06	07:00	450 UI	N/A	75	☒ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.

Caneta preenchida de GONAL-f® 900 UI

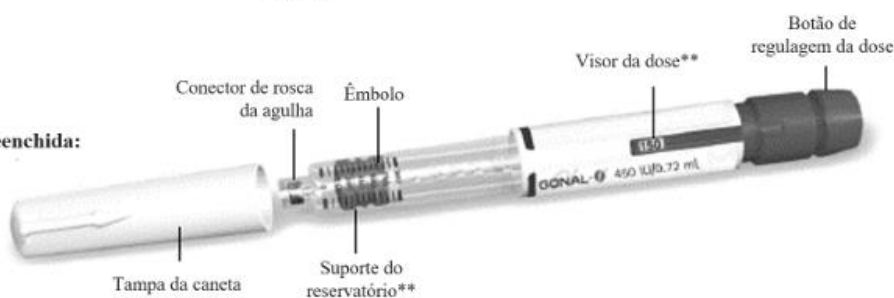
1 Dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (900 UI/1,44 ml)	5 Dose prescrita	6 7 8 Visor da dose	
					Dose inserida	Quantidade após a injeção
1	10/06	07:00	900 UI	350	350	☒ valor "0", injeção completa ☐ Valor diferente de "0", necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
2	11/06	07:00	900 UI	350	350	☒ valor "0", injeção completa ☐ Valor diferente de "0", necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
3	12/06	07:00	900 UI	350	350	☐ valor "0", injeção completa ☒ Valor diferente de "0", necessita outra injeção. Injete esta quantidade 150 usando outra caneta.
3	12/06	07:00	900 UI	N/A	150	☒ valor "0", injeção completa ☐ Valor diferente de "0", necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.

Familiarize-se com sua caneta preenchida de GONAL-f®

Sua agulha*:



Sua caneta preenchida:



* Apenas para fins ilustrativos. As agulhas fornecidas podem ter um aspeto ligeiramente diferente.

** Os números no visor da dose e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI) do medicamento.

Etapa 1 Reúna seus materiais

- 1.1 Deixe a caneta preenchida à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de utilizar para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.

Não use micro-ondas ou outro elemento de aquecimento para aquecer a caneta.

- 1.2 Prepare uma área limpa e uma superfície plana, como uma mesa ou bancada, em uma área bem iluminada.

- 1.3 Você também necessitará de (não incluído na embalagem):

- Gaze ou algodão com álcool e um recipiente para eliminação de objetos cortantes (Figura 4).

- 1.4 Lave as mãos com água e sabão e seque-as bem (Figura 5).



Fig. 4



Fig. 5

- 1.5** Remova a caneta preenchida de GONAL-f[®] da embalagem com a mão.

Não use nenhuma ferramenta. O uso de ferramentas pode danificar a caneta.

- 1.6** Verifique se o nome na caneta preenchida diz GONAL-f[®].

- 1.7** Verifique a data de validade no rótulo da caneta (Figura 6).



Fig. 6

Não utilize a caneta preenchida de GONAL-f[®] se o prazo de validade tiver expirado ou se a caneta preenchida não indicar GONAL-f[®].

Etapa 2 Prepare-se para a injeção

- 2.1** Retire a tampa da caneta (Figura 7).

- 2.2** Verifique se o medicamento é límpido, incolor e não contém partículas.

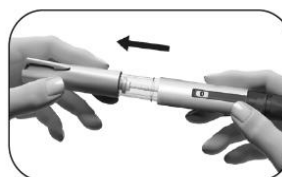


Fig. 7

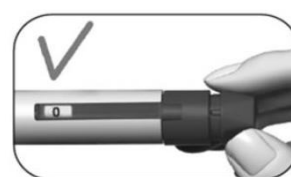


Fig. 8

Não use a caneta preenchida se o medicamento mudar de cor ou estiver turvo, pois isso pode ser sinal de contaminação e levar a uma infecção pelo uso.

- 2.3** Verifique se o **visor da dose** está definido para “0” (Figura 8).

Escolha o local da injeção:

- 2.4** O seu profissional de saúde deve mostrar-lhe os locais de aplicação, que devem ser, preferencialmente, na zona abdominal (Figura 9). Para minimizar a irritação da pele, selecione um local de aplicação diferente a cada dia.

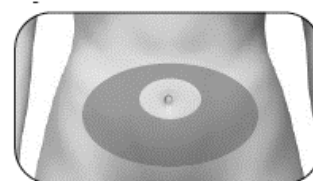


Fig. 9

- 2.5** Limpe a pele no local da injeção com uma gaze ou algodão embebido em álcool.

Não toque ou cubra a pele limpa.

Etapa 3 Coloque sua agulha

Importante: Certifique-se sempre de usar uma agulha nova para cada injeção. A reutilização de agulhas pode causar infecções.

- 3.1** Pegue uma agulha nova. Use apenas as agulhas descartáveis fornecidas.
- 3.2** Verifique se a proteção externa da agulha não está danificada.
- 3.3** Segure com firmeza na proteção externa da agulha.
- 3.4** Verifique se o lacre destacável da proteção externa da agulha não está danificado ou solto e se a data de validade não expirou (Figura 10).
- 3.5** Remova o lacre destacável (Figura 11).

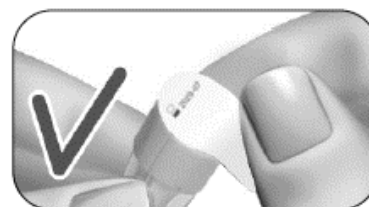


Fig. 10

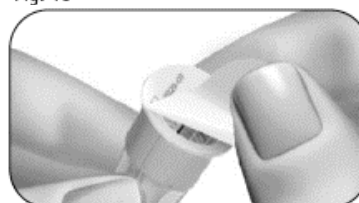


Fig. 11

Não use a agulha se estiver danificada, vencida ou se a proteção externa da agulha ou o lacre destacável estiverem danificados ou soltos. O uso de agulhas vencidas ou agulhas com lacre ou proteção externa danificados pode causar infecção por possíveis contaminações. Descarte-a em um recipiente para eliminação de objetos cortantes e pegue uma agulha nova.

3.6 Rosqueie a proteção externa da agulha ao conector de rosca da caneta preenchida de GONAL-f® até sentir uma ligeira resistência (Figura 12).



Fig. 12

Não aperte a agulha com muita força; poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

3.7 Remova a proteção externa da agulha puxando-a cuidadosamente (Figura 13).

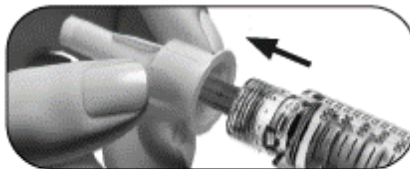


Fig. 13

3.8 Separe a proteção para ser utilizada mais tarde (Figura 14).



Fig. 14

Não descarte a proteção externa da agulha, pois irá utilizá-la após a aplicação para a retirada da agulha da caneta preenchida, uma vez que isso irá prevenir possíveis lesões e/ou contaminações pela picada da agulha.

3.9 Segure a caneta preenchida de GONAL-f® com a agulha apontada para cima (Figura 15).

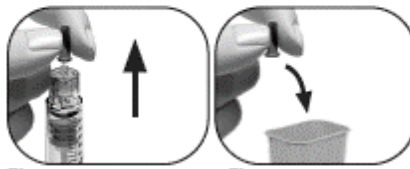


Fig. 15

3.10 Remova cuidadosamente a proteção interna e descarte-a (Figura 16).

Fig. 16

Não reencape a agulha com a proteção interna, pois isso pode levar a possíveis lesões e/ou contaminações pela picada da agulha.

3.11 Examine atentamente a ponta da agulha para ver se há minúscula(s) gota(s) de líquido (Figura 17).

Se	Então
Estiver usando uma nova caneta	Verifique se há uma gota de líquido na ponta da agulha (Figura 17). • Se você observar uma pequena gota, avance para a Etap 4 Selecione sua dose. • Se você não observar uma pequena gota na ponta da agulha ou perto dela, execute as etapas da próxima seção para remover o ar do sistema.
Estiver reutilizando uma caneta	NÃO é necessário verificar se há uma gota de líquido. Prossiga diretamente para a Etap 4 Selecione sua dose.

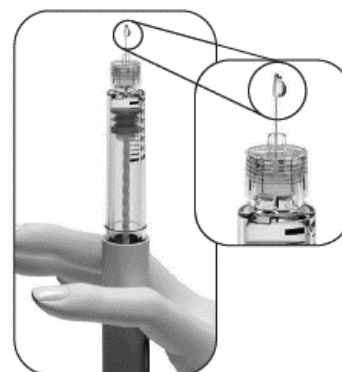
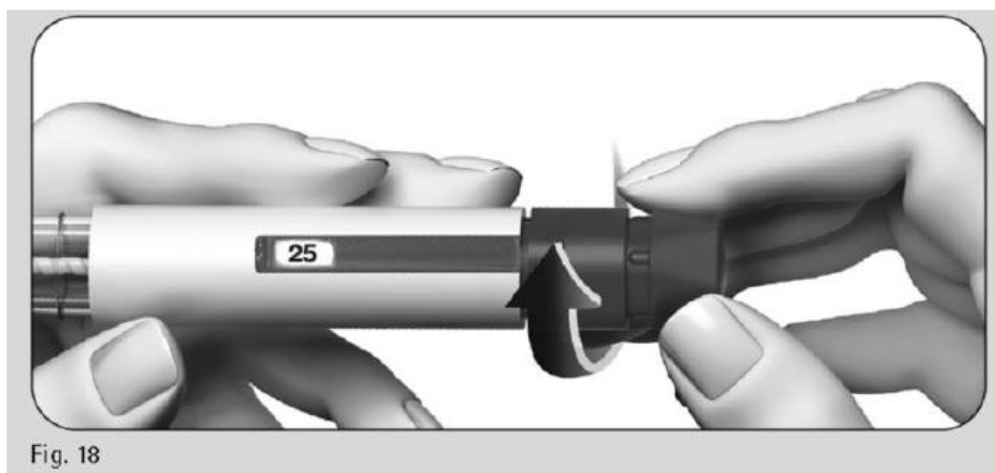
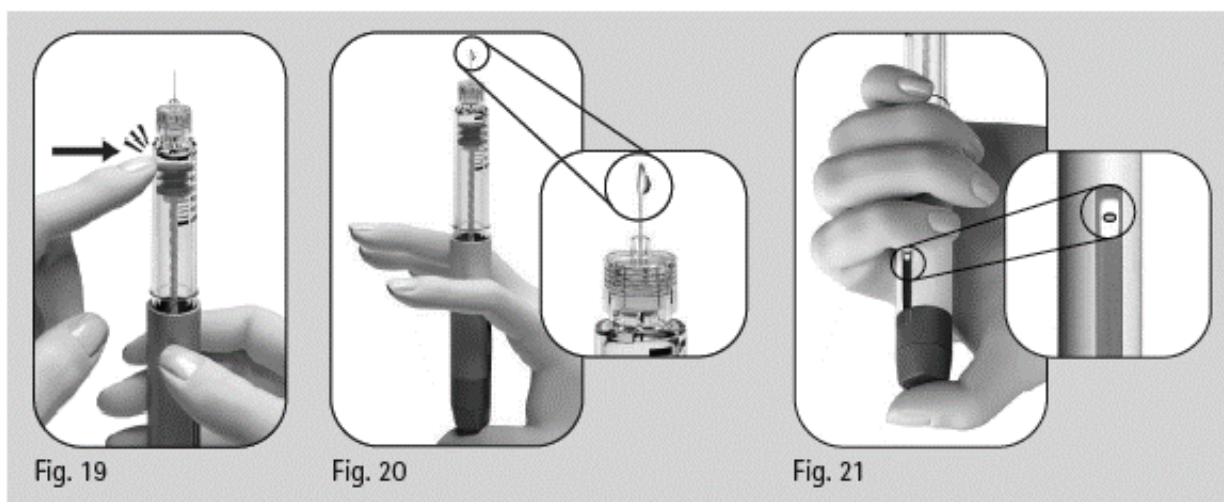


Fig. 17

Se você não observar pequena(s) gota(s) de líquido na ponta da agulha, ou em sua proximidade, na primeira vez que usar uma nova caneta:



1. Gire suavemente o botão de regulagem da dose para a frente até ler “25” no **visor da dose** (Figura 18).
 - Você pode girar o botão para trás se você foi além de “25”.



2. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Figura 19).
4. Pressione o botão regulagem da dose **até o fim**. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Figura 20).
5. Verifique se o **visor da dose** indica “0” (Figura 21).
6. prossiga para a **Etapa 4 Selecione sua dose**.

Se uma pequena gota de líquido não aparecer, entre em contato com seu profissional de saúde.

Etapa 4 Selecione sua dose

Nota: A regulagem máxima de dose única para a caneta de 300 UI é 300 UI, a regulagem máxima de dose única para a caneta de 450 UI é 450 UI, e a regulagem máxima de dose única para a caneta de 900 UI é 450 UI. A regulagem mínima de dose única para todas as canetas é de 12,5 UI e a dose pode ser aumentada em incrementos de 12,5 UI.

4.1 Gire suavemente o botão de regulagem da dose até que a dose pretendida seja exibida no **visor da dose**.

- Exemplo: Se a sua dose pretendida for “150” UI, confirme se o **visor da dose** indica “150” (Figura 22). Injetar uma quantidade incorreta do medicamento pode afetar seu tratamento.

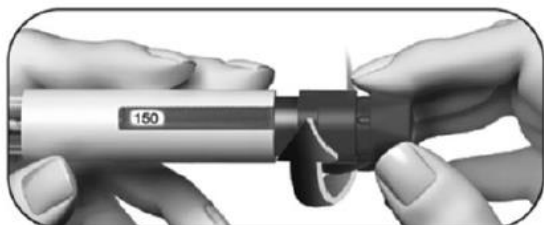


Fig. 22

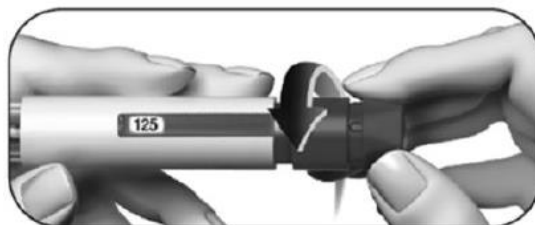


Fig. 23

- Gire o botão de regulagem da dose para frente para selecionar (Figura 22).
- Você pode girar o botão de regulagem da dose para trás se você foi além da dose pretendida (Figura 23).

4.2 Verifique se o **visor da dose** exibe sua dose prescrita completa antes de passar para a próxima etapa.

Etapa 5 Injete sua dose

Importante: Injete a dose conforme você foi instruído pelo seu profissional de saúde.

5.1 Introduza lenta e completamente a agulha na pele em um ângulo de 90° (Figura 24).

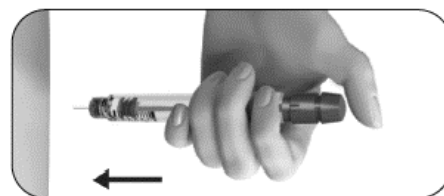


Fig. 24

5.2 Coloque o polegar no meio do botão de regulagem da dose. Pressione lentamente o botão de regulagem da dose até o fim e mantenha-o pressionado para administrar a injeção completa (Figura 25).

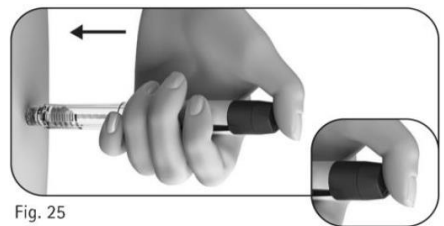


Fig. 25

Nota: Quanto maior a dose, mais tempo levará para injetar.

5.3 Mantenha o botão de regulagem da dose pressionado por no mínimo 5 segundos antes de remover a agulha da pele (Figura 26).



Fig. 26

- O número indicado no **visor da dose** retornará a “0”.
- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **enquanto mantém o botão de regulagem da dose pressionado** (Figura 27).

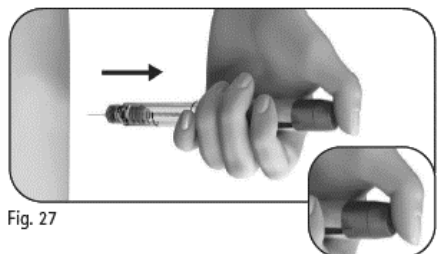


Fig. 27

- Quando a agulha estiver fora da pele, solte o botão de regulagem da dose.

Não solte o botão de regulagem da dose até remover a agulha da pele.

Etapa 6 Remova a agulha após a injeção

- 6.1 Coloque a proteção externa da agulha em uma superfície plana.
- 6.2 Segure firmemente a caneta de GONAL-f[®] com uma mão e deslize a agulha para dentro da proteção externa da agulha (Figura 28).
- 6.3 Continue empurrando a agulha com a proteção contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (Figura 29).
- 6.4 Segure a proteção externa e desenrosque a agulha girando-a na direção oposta (Figura 30).
- 6.5 Descarte a agulha usada com segurança em um recipiente para eliminação de objetos cortantes (Figura 31). Manuseie com cuidado para evitar se perfurar com a agulha.

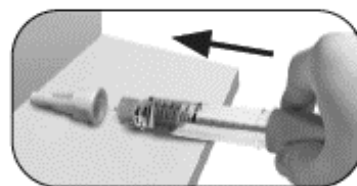


Fig. 28

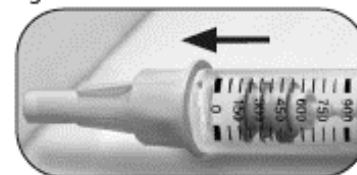


Fig. 29

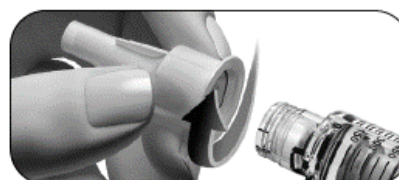


Fig. 30



Fig. 31

Não reutilize ou compartilhe qualquer agulha com outra pessoa.

Etapa 7 Após a injeção

- 7.1 Verifique se você aplicou uma dose completa:
 - Verifique se o **visor da dose** mostra “0” (Figura 32).

Se o **visor da dose** mostrar “0”, você completou sua dose. Se o **visor da dose** mostrar um número **superior a “0”**, a caneta preenchida de GONAL-f[®] está vazia. Você não recebeu a dose prescrita completa e deve executar a etapa 7.2 abaixo.



Fig. 32

- 7.2 Complete uma injeção parcial (somente quando necessário):

- O **visor da dose** indicará a quantidade que falta para injetar usando uma nova caneta. No exemplo mostrado, a quantidade que falta é “50” UI (Figura 33).
- Para completar a dose com uma segunda caneta, repita as etapas 1 a 8.



Fig. 33

Etapa 8 Guarde a caneta preenchida de GONAL-f®

- 8.1** Coloque a tampa da caneta de volta na caneta (Figura 34).
- 8.2** Guarde a caneta na embalagem original em local seguro e conforme indicado na bula.
- 8.3** Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu profissional de saúde como descartá-la.

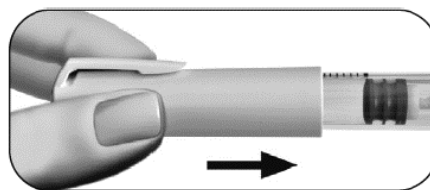


Fig. 34

Não guarde a caneta com a agulha ainda acoplada, pois isso pode causar infecção.

Não reutilize a caneta preenchida de GONAL-f® se a mesma tiver caído ou se a caneta estiver rachada ou danificada, pois pode causar lesões e/ou contaminações.

Contate o seu profissional de saúde se tiver dúvidas.

Diário de tratamento da caneta preenchida de GONAL-f®

Caneta preenchida de GONAL-f® 300 UI

1 Dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (300 UI/0,48 ml)	5 Dose prescrita	6 7 8	
					Dose inserida	Visor da dose Quantidade após a injeção
			300 UI			☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			300 UI		☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.

Caneta preenchida de GONAL-f® 450 UI

1	2	3	4	5	6	7	8
Dia de tratamento	Data	Hora	Volume da caneta (450 UI/0,72 ml)	Dose prescrita		Visor da dose	
					Dose inserida		Quantidade após a injeção
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			450 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.

Caneta preenchida de GONAL-f® 900 UI

1 Dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (900 UI/1,44 ml)	5 Dose prescrita	6	7 Visor da dose	8
					Dose inserida	Quantidade após a injeção	
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.
			900 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita outra injeção. Injete esta quantidade ... usando outra caneta.

GONAL-[®] - 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
13/07/2026		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/10/2025	1374719/25-3	11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) - Moderada	Resolução RE Nº 2.347, de 11/06/2026 (DOU 15/06/2026)	VP/VPSS: Apresentações / Dizeres Legais / Guia de Instruções de Uso	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI
27/10/2025	1427571/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2024	1419853/24-3	11975 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	Resolução RE Nº 4.109, de 16/10/2025 (DOU 20/10/2025)	VPS: Posologia e modo de usar	VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI

GONAL-[®] - 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
22/09/2025	1255393/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2024	1419849/24-5 e 1419851/24-7	11923 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Moderada e 11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	Resolução RE 2.208, de 12/06/2025 (DOU 16/06/2025)	VP: Apresentações / Composição / Para que este medicamento é indicado? / Quando não devo usar este medicamento? / O que devo saber antes de usar este medicamento? / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Como devo usar este medicamento? / Dizeres legais VPS: Apresentações / Composição / Indicações / Resultados de eficácia / Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar / Reações adversas / Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI
19/07/2022	4445837/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	2541007/21-5	11984 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 84. Cancelamento de registro de apresentação	Resolução RE 2.147, de 30/06/2022 (DOU 11/07/2022)	VP/VPS: Exclusão da bula individual da apresentação em pó líofilo.	VP/VPS	Pó liofilizado 75 UI
27/10/2020	3749096/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	27/10/2020	3749096/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto	Não se aplica	VP/VPS: Composição (DCB excipientes) / Dizeres legais VPS: Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI

GONAL-[®] - 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
		Bula – RDC 60/12			de Bula – RDC 60/12				Pó liofilizado 75 UI
11/11/2016	2483928/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2016	2483928/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Resultados de eficácia / Advertências e Precauções / Interações medicamentosas (somente para pó liófilo) / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI Pó liofilizado 75 UI
15/04/2016	1563331/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2016	1563331/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Instruções de uso (guia)	VP	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI
28/03/2016	1418187/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2016	1418187/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Instruções de uso (guia)	VP	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI
08/03/2016	1340331/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2016	1340331/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Instruções de uso (guia) / Dizeres legais (Farm. Resp.) VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI
12/01/2015	0025077/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO -	10/10/2011	879318/11-2	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO -	15/12/2014 (Resolução - RE nº 4.813,	VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar	VP/VPS	Pó liofilizado 75 UI

GONAL-[®] - 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
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração dos cuidados de conservação	de 12 de dezembro de 2014)	este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento		
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	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI Pó liofilizado 75 UI
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	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI Pó liofilizado 75 UI
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 (Petitionamento 1519 <i>Produto biológico - inclusão de nova apresentação comercial</i> , expediente 0762297/12-0)	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI Pó liofilizado 75 UI
29/04/2013	0332120/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	29/04/2013	0332120/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto	Não se aplica	VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI

GONAL-t® - 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
		Bula – RDC 60/12			de Bula – RDC 60/12		armazenamento do medicamento (Correção dos cuidados de conservação da forma farmacêutica de pó liofilizado 75 UI)		Pó liofilizado 75 UI
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. Petitionamento para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Solução injetável 300 UI, 450 UI, 900 UI Pó liofilizado 75 UI