



# **Gonapeptyl<sup>®</sup> Daily**

**Laboratórios Ferring Ltda.**

**Solução injetável**

**0,1 mg/mL**

## **APRESENTAÇÃO**

Solução injetável de 0,1 mg/mL de acetato de triptorrelina disponível em embalagens contendo 7 seringas preenchidas com agulha prefixada 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.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CID 10: Infertilidade feminina – N979.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos comprovam que:

Os análogos do GnRH usados durante a estimulação ovariana controlada (EOC) 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) apresentaram taxa de gravidez clínica significativamente maior (20,8%) versus o grupo antagonista do GnRH (14,5%).<sup>1</sup>

A utilização dos análogos do GnRH na estimulação ovariana controlada (EOC) pode influenciar a receptividade endometrial. Estudo envolveu 712 ciclos FIV em pacientes sob estimulação 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.<sup>2</sup>

Os análogos do GnRH influenciam os resultados de FIV de pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e submetidas à estimulação ovariana controlada (EOC). 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) comparada com 19,6% no protocolo com agonista do GnRH (n=102).<sup>3</sup>

#### **Referência bibliográfica:**

<sup>1</sup> Orvieto R. e col., GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with na unfavorable prognosis apriori. Fertil Steril. 2009; 91:1378-80.

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

<sup>3</sup> 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 proporciona uma maior estimulação da hipófise para secreção de LH e FSH, 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.

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. Após a descontinuação de Gonapeptyl® Daily, uma queda adicional dos níveis de LH circulante é esperada, sendo que os níveis de LH retornam ao nível basal em aproximadamente duas semanas.

O uso de triptorrelina 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).

#### **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.

#### **Populações especiais**

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a triptorrelina apresenta meia-vida de eliminação de 7 a 8 horas comparada a meia-vida de 3 a 5 horas de pacientes saudáveis. 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**

Alterações no peso dos órgãos e diminuição da concentração plasmática de hormônios foram relacionados ao efeito farmacológico da triptorrelina.

Efeitos relacionados à farmacologia observados nos estudos de toxicidade com doses repetidas em ratos, cães e macacos, associados à disfunção hormonal, incluíram redução dos níveis plasmáticos de testosterona, estradiol e progesterona, redução dose-dependente dos pesos de testículos, próstata e ovários, atrofia de testículos e ovários e supressão do comportamento sexual masculino e do estro feminino em cães. Os achados foram, em geral, reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Ratos tratados diariamente com administrações subcutâneas de 2, 20 ou 200 µg/kg de triptorrelina por 26 semanas apresentaram redução nos pesos dos rins, coração, glândula pituitária e testículos, enquanto o peso das glândulas suprarrenais foi aumentado. Nas fêmeas, o peso absoluto dos ovários foi 79% maior no grupo tratado com 2 µg/kg do que o dos animais do grupo controle, e 38% e 64% menor, respectivamente, nos grupos tratados com 20 e 200 µg/kg. A análise microscópica revelou atrofia testicular e ovários atrofícos esclerosados relacionados ao tratamento. Os achados dos estudos de toxicidade com doses repetidas em ratos, relacionados aos pesos do fígado, rins e coração, não foram confirmados no estudo de carcinogenicidade em ratos ou nos estudos de toxicidade com doses repetidas em cães e macacos.

#### **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 é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Gerais**

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

O uso de agonistas de GnRH pode causar uma redução de densidade óssea. Em homens, dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonatos podem neutralizar efetivamente agonistas de GnRH induzindo perda mineral 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 mineral óssea, ex.: anticonvulsivantes ou corticoides, 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 pode revelar a presença prévia de um adenoma gonadotrófico não diagnosticado das células pituitárias. Estas pacientes podem apresentar apoplexia da pituitária caracterizada por súbita dor de cabeça, vômitos, deficiência visual e oftalmoplegia.

Existe um risco aumentado de depressão em pacientes em tratamento com agonistas de GnRH, como a triptorelina. As pacientes devem ser informadas e tratadas adequadamente caso apresentem sintomas. 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. 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 (por exemplo: abuso crônico de álcool, tabagismo, terapia de longo prazo com medicamentos que reduzem a densidade mineral óssea, como anticonvulsivantes ou corticoides, histórico familiar de osteoporose ou desnutrição, tal como anorexia nervosa). Uma vez que a redução da densidade óssea pode ser prejudicial a estas pacientes, o tratamento com triptorelina deve ser avaliado individualmente de acordo com a paciente e ser iniciado apenas se os seus benefícios sobrepuserem os riscos, após avaliação médica cuidadosa. Deve-se considerar adotar medidas adicionais para inibir a perda mineral óssea.

### **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 levar a 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 estimulação ovariana controlada, podendo também aumentar o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) e de cistos ovarianos.

O recrutamento folicular induzido pelo uso de gonadotropinas seguido do tratamento com agonistas de GnRH 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. É uma síndrome que pode se manifestar com crescente grau de severidade, compreendendo o aumento do ovário, dos níveis séricos dos esteroides sexuais e da 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, dispneia, 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 clínico grave, desta forma, 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. Caso ocorra uma manifestação grave de SHEO, o tratamento com a gonadotropina deverá ser interrompido. Se persistir, a paciente deverá ser hospitalizada e um tratamento específico deve ser iniciado, por exemplo, repouso, infusão intravenosa de soluções de eletrólito ou de coloides 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**

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.**

Antes de iniciar o tratamento, mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas para se excluir a possibilidade de gravidez. A triptorelina não deve ser utilizada durante a gravidez porque o uso concomitante deste tipo de medicação (agonistas de GnRH) está associado a um risco teórico de aborto ou anormalidades fetais. Dados limitados sobre uso de triptorelina durante a gravidez não demonstraram um risco aumentado de malformações congênitas. No entanto, estudos de acompanhamento de longo prazo para avaliar o desenvolvimento são limitados. Dados em animais demonstram toxicidade reprodutiva. Baseado em efeitos farmacológicos indesejáveis, problemas na gravidez e no feto não podem ser excluídos. Sendo assim, 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 no desfecho da 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.

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

### **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.

### **Dados não clínicos**

#### **Carcinogenicidade**

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com acetato de triptorelina. Em ratos, micropartículas (formulação de liberação prolongada) contendo doses de pamoato de triptorelina de 120, 600 e 3000 µg/kg, administradas a cada 28 dias por via intramuscular (aproximadamente 0,4, 2,0 e 10,4 vezes a dose humana de 0,1 mg/dia, com base na área da superfície corporal), resultaram em aumento da mortalidade após um período de tratamento de 13 a 19 meses com o medicamento. As incidências de tumores hipofisários benignos e malignos, bem como de histiocitossarcomas, aumentaram de forma relacionada a dose. Adicionalmente, anomalias morfológicas consideradas relacionadas ao tratamento foram observadas nos testículos, próstata, vesículas seminais, ovários, útero, tecido mamário e estômago dos animais estudados. Em camundongos, o tratamento intramuscular com micropartículas (formulação de liberação prolongada) contendo pamoato de triptorelina em doses de até 6.000 µg/kg administradas a cada 28 dias durante 18 meses (aproximadamente 10,5 vezes a dose humana de 0,1 mg/dia com base na área da superfície corporal) não apresentou efeito carcinogênico.

#### **Genotoxicidade**

Foram realizados três estudos de genotoxicidade in vitro: um teste de mutagenicidade com a bactéria *Salmonella typhimurium*, um teste com células de linfoma de camundongo L5178Y, e um teste com células de ovário de hamster chinês. Um teste de micronúcleo in vivo foi realizado em camundongos. Não houve evidência de potencial mutagênico ou clastogênico da triptorelina nesses estudos.

#### **Toxicidade reprodutiva e fertilidade**

Estudos sobre toxicidade reprodutiva foram conduzidos em ratos, coelhos e macacos. O tratamento afetou os sistemas reprodutivos femininos e masculinos, no entanto, após o período de recuperação, não foram observados efeitos relacionados ao tratamento sobre a fertilidade. A triptorelina não é teratogênica, mas há indícios de retardo no desenvolvimento fetal e parto prolongado em ratas.

Ratas não gestantes foram tratadas por 60 dias com triptorelina por via subcutânea, em doses de até 200 µg/kg/dia. Observou-se um atraso na recuperação dos ciclos reprodutivos femininos após a suspensão do tratamento, no entanto, após a recuperação e o subsequente acasalamento, não houve efeitos sobre a

fertilidade ou o desempenho reprodutivo. Adicionalmente, não foram observados efeitos embriotóxicos, teratogênicos, nem impactos no desenvolvimento pré-natal tardio ou pós-natal da prole.

Ratas grávidas foram tratadas com triptorrelina por via subcutânea nas doses de 0,4; 2 ou 10 µg/kg/dia entre os dias de gestação 6 e 15, 2 dias antes do fim da organogênese. Não foram observados sinais de toxicidade materna nem de teratogenicidade. No entanto, foi observado um aumento significativo no número de corpos lúteos em todos os grupos tratados. O tratamento com 2 µg/kg causou um leve aumento no peso placentário médio, enquanto a dose de 10 µg/kg resultou em um aumento acentuado do peso da placenta.

Grupos de 13 e 14 coelhas grávidas foram tratados com triptorrelina por via subcutânea nas doses de 0,5; 5 ou 50 µg/kg/dia durante o período de organogênese. Foram observadas perdas pré-implantação nas coelhas tratadas com a dose mais alta. Comparado ao grupo controle, houve maior incidência de reabsorções e abortos na dose de 50 µg/kg/dia. A sobrevivência fetal, o crescimento e o desenvolvimento morfológico não foram afetados em nenhuma das doses testadas, até 50 µg/kg/dia.

Grupos de 3 ou 4 macacas *Cynomolgus* grávidas foram tratadas com injeções intramusculares únicas de 1.500 µg de triptorrelina por animal (aproximadamente 375 µg/kg), em formulação de liberação prolongada, no 10º e 40º dias pós-cópula, 10 dias antes do fim da organogênese. O tratamento não afetou o parto e não apresentou efeitos maternos ou embriotóxicos.

#### **Cuidados e advertências para populações especiais**

Apesar da exposição prolongada em pacientes com insuficiência renal e hepática, a presença de triptorrelina na circulação não é esperada 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 operar 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 realizados estudos formais para avaliação de interações medicamentosas. Existe a possibilidade de interações medicamentosas com medicamentos comumente utilizados, incluindo fármacos 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 em geladeira, em temperatura entre 2°C e 8°C. 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 pseudorreação alérgica. As injeções podem ser administradas pela própria paciente contanto que a mesma 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 diária, cinco a sete dias antes da menstruação. É necessária a confirmação de *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**

### **Resumo do perfil de segurança**

Os eventos adversos mais frequentemente relatados durante a fase inicial do tratamento foram cefaleia, eritema (vermelhidão) no local da injeção, síndrome da hiperestimulação ovariana e cistos ovarianos. A formação de cistos ovarianos foi reportada durante a fase inicial do tratamento com Gonapeptyl® Daily. Quando usado para o tratamento de infertilidade, podem ser observadas: síndrome da hiperestimulação ovariana, aumento dos ovários, dispneia, dores pélvicas e abdominais.

Não foram relatadas reações anafiláticas nos estudos clínicos.

Resumo das reações adversas de acordo com o Sistema de classificação por órgãos do MedDRA, baseado nas frequências de reações adversas relatadas em estudos clínicos com Gonapeptyl® Daily em mulheres para *downregulation* e prevenção de picos prematuros de LH (N=2.095).

### **Reação Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )**

Desordens do sistema nervoso: dor de cabeça.

Desordens gastrointestinais: náusea.

Desordens do sistema reprodutivo e mamário: cistos ovarianos\*.

Desordens gerais e nos locais de administração: eritema (vermelhidão) no local da injeção.

**Reação Incomum ( $\geq 1/1000$  até  $< 1/100$ )**

Desordens do sistema imune: hipersensibilidade.

Desordens psiquiátricas: humor alterado\*\*, depressão\*\*.

Desordens vasculares: fogachos.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: dispneia.

Desordens gastrointestinais: dor abdominal.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo: hiperidrose e erupção cutânea.

Desordens musculoesqueléticas e de tecidos conectivos: dor músculo esquelética.

Desordens do sistema reprodutivo e mamário: síndrome de hiperestimulação ovariana, dor na mama e dor pélvica.

Desordens gerais e nos locais de administração: dor e inflamação no local da injeção e fadiga.

**Reação Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )**

Desordens psiquiátricas: medo.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo: prurido e bolha.

Desordens do sistema reprodutivo e mamário: corrimento vaginal.

Desordens gerais e nos locais de administração: descoloração e irritação no local de injeção e cisto.

**Reação com frequência desconhecida\*\*\***

Desordens oculares: visão embaçada e deficiência visual.

Desordens gastrointestinais: desconforto abdominal.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo: urticária e angioedema.

Desordens do sistema reprodutivo e mamário: ovário aumentado.

Desordens gerais e nos locais de administração: reações no local de injeção (HLT)<sup>1</sup>.

\* Cistos ovarianos podem ocorrer durante a fase inicial do tratamento com agonistas de GnRH. São geralmente assintomáticos e não funcionais.

\*\* Essa frequência é baseada na periodicidade de efeitos comuns da classe de agonistas de GnRH.

\*\*\* As frequências destes eventos adversos não podem ser estimadas com os dados disponíveis.

<sup>1</sup> As reações no local de injeção com termo de alto nível (HLT) incluem várias reações no local de aplicação que foram relatadas pós comercialização na avaliação do acetato de triptorrelina.

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

**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**

**Registro:** 1.2876.0014

**Importado e Registrado por:**

Laboratórios Ferring Ltda.

Av. Engenheiro Luis Carlos Berrini, nº 105, 12º andar

04571-900 – São Paulo – SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

**Produzido por:**  
Ferring GmbH.  
Kiel, Alemanha.

SAC: 0800 772 4656  
[www.ferring.com.br](http://www.ferring.com.br)

Venda sob prescrição.

CCDS – V.6.0  
BUL\_GOY\_SOL\_VPS\_09



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512475141	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRA-INDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
18/07/2017	1491766/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
14/02/2019	0140958/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
27/04/2021	1616567/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -REAÇÕES ADVERSAS -DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
09/05/2022	2696760/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	26/10/2021	4228329/21-9	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	11/04/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
			NA	NA	NA	NA	-APRESENTAÇÃO - COMPOSIÇÃO - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL

							- POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS		
06/01/2023	0017865/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
28/04/2023	0432969/23-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
02/08/2023	0807714/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
28/03/2024	0394348/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
30/08/2025	1194557/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÃO - CONTRAINDICAÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
19/12/2025	1627230/25-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- CONTRAINDICAÇÕES	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL
03/2026	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2024	0507698/24-0	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	17/03/2026	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Solução Injetável 0,1 mg/mL

NA = Não Aplicável