



**LUVERIS<sup>®</sup>**  
alfalutropina

**Merck S/A**

**Pó liofilizado para solução injetável**  
**75 UI**



## **Luveris® 75 UI** **alfalutropina**

### **APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado (75UI de alfalutropina) e solvente para solução injetável (1 ml de água para injetáveis).

Embalagem contendo um frasco-ampola de pó liofilizado, acompanhado de um frasco-ampola de solvente.

### **USO SUBCUTÂNEO**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

alfalutropina ..... 75 UI

Excipientes: sacarose, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico, polissorbato 20, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio, metionina e nitrogênio

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Luveris®, em associação com uma preparação de hormônio folículo estimulante (FSH), é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH.

Luveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente ao FSH. Dado que estas pacientes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogênios endógenos, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

Toda a experiência clínica até esta data com Luveris® nesta indicação foi adquirida com a administração concomitante de alfafolitropina.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Nos estudos clínicos, a eficácia da combinação de 75 IU r-hLH e 150 IU r-hFSH foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico. As pacientes com deficiência de LH e FSH grave foram definidas por um nível de LH sérico endógeno inferior a 1,2 UI/l e FSH inferior a 5 UI/l conforme medido em um laboratório central. (Entretanto, deve-se considerar que existem variações entre as medições de LH feitas em laboratórios diferentes.)

Nestes estudos, o *endpoint* primário foi a taxa de desenvolvimento folicular por ciclo e isto variou de 65 a 87%. O desenvolvimento folicular foi definido como pelo menos um folículo

maduro, produção de estradiol adequada na fase folicular e produção de progesterona adequada na fase lútea média.

Em um estudo clínico (Estudo 6253) de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e uma concentração sérica de LH endógeno inferior a 1,2 UI/l a dose apropriada de r-hLH foi investigada. Uma dose de 75 UI r-hLH diariamente (em combinação com 150 UI r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular adequado, conforme definido abaixo, em 80% das pacientes. Uma dose de 25 UI r-hLH diariamente (em combinação com 150 UI r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente, uma vez que 33% das pacientes atingiram desenvolvimento folicular. Portanto, a administração de menos de 75 UI de Luveris® diariamente pode fornecer atividade de LH inadequada para garantir desenvolvimento folicular satisfatório.

A eficácia e segurança da dose de 75 UI de r-hLH coadministrada com 150 UI r-hFSH para indução do desenvolvimento folicular e ovulação em pacientes com LH inferior a 1,2 UI/l foi confirmada no Estudo 21008. Das 24 pacientes recebendo 75 UI de r-hLH diariamente, 66,7% apresentaram desenvolvimento folicular adequado, conforme definido acima, enquanto 2 das 10 pacientes (20%) recebendo placebo atingiram este *endpoint*.

No Estudo 21415, trinta e uma pacientes foram tratadas com 75 UI r-hLH e até 225 UI r-hFSH em um total de 54 ciclos. A taxa cumulativa de desenvolvimento folicular foi 87,1%. Durante o Ciclo 1, um total de 21 (67,7%) das 31 pacientes atingiu desenvolvimento folicular. Das 15 pacientes que continuaram no Ciclo 2 do tratamento, 12 (80,0%) atingiram desenvolvimento folicular, enquanto 6 ou 8 pacientes (75%) continuando o Ciclo 3 atingiram este *endpoint*. Dezesesseis das 31 pacientes (51,6%) atingiram gravidez clínica e 14 destas gravidezes resultaram em nascimento vivo (87,5%). Assim, o Estudo 21415 confirmou ainda a eficácia da dose de 75 UI r-hLH em mulheres inférteis com deficiência grave de LH e FSH.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

A alfatropina é o hormônio luteinizante humano recombinante (r-hLH), uma glicoproteína composta por duas subunidades,  $\alpha$ - e  $\beta$ -, ligadas de forma não covalente. O hormônio luteinizante (LH) liga-se às células da teca (e da granulosa) ovarianas e às células de Leydig testiculares, num receptor partilhado com o hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG). Este receptor transmembranar LH/CG é membro da superfamília dos receptores binários da proteína G; especificamente, tem um grande domínio extracelular. *In vitro*, a afinidade de ligação do hLH recombinante ao receptor LH/CG nas células tumorais de Leydig (MA-10) encontra-se entre a da hCG e a do hLH hipofisário, mas dentro da mesma ordem de grandeza.

No ovário, durante a fase folicular, o LH estimula as células da teca para segregar androgênios, que serão usados como substrato pela enzima aromatase das células da granulosa para produzir estradiol, favorecendo o desenvolvimento folicular induzido pelo FSH. Na metade do ciclo, níveis elevados de LH desencadeiam a formação do corpo lúteo e a ovulação. Após a ovulação, o LH estimula a produção de progesterona no corpo lúteo, aumentando a conversão do colesterol em pregnenolona.

Na estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres anovulatórias com insuficiência de LH e FSH, o efeito primário resultante da administração de alfatropina consiste num aumento da secreção de estradiol pelos folículos, cujo crescimento é estimulado pela FSH.

Nos estudos clínicos, as pacientes foram selecionadas por um nível sérico de LH endógeno menor que 1,2 UI/litro, avaliada num laboratório central. Contudo, deve-se ter em

consideração que existem variações nas medições de LH realizadas em laboratórios diferentes. Nestes estudos clínicos, a taxa de ovulação por ciclo foi de 70-75%.

### **Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético da alfalutropina é semelhante ao do hLH de origem urinária.

#### **Absorção**

Após administração subcutânea de Luveris<sup>®</sup>, a concentração sérica máxima é alcançada após 4 a 16 horas, aproximadamente. A biodisponibilidade absoluta média de Luveris<sup>®</sup> após uma única injeção subcutânea em voluntárias saudáveis do sexo feminino (em uma dose muito mais elevada para permitir quantificação adequada, isto é, 10.000 UI) é de  $56 \pm 23\%$ , com suporte em um método de imunoensaio.

Não houve diferenças estatísticas entre as vias de administração intramuscular e subcutânea para C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> ou biodisponibilidade.

#### **Distribuição**

Após uma dose intravenosa de 300 UI de Luveris<sup>®</sup>, foram observadas uma fase de distribuição rápida de aproximadamente 1 hora e uma meia-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) de cerca de 11 horas para r-hLH. O volume no estado estacionário de distribuição (V<sub>ss</sub>) foi de aproximadamente 10-14 l. O tempo médio de permanência (MRT) foi de cerca de 6 horas.

A alfalutropina mostra uma farmacocinética linear, conforme avaliada pela AUC que é diretamente proporcional à dose administrada. A farmacocinética da alfalutropina após administração única e repetida de Luveris<sup>®</sup> é comparável e a taxa de acumulação da alfalutropina é mínima. Não há interação farmacocinética com a alfafolitropina quando administradas simultaneamente.

#### **Eliminação**

Após administração subcutânea de Luveris<sup>®</sup>, r-hLH é eliminada do corpo com uma meia-vida terminal média de cerca de 18 horas. A depuração corporal total é de aproximadamente 2 a 3 l/h, com menos de 5% da dose sendo excretados de forma inalterada por via renal.

### **Farmacocinética em populações especiais**

Não foi estabelecida a farmacocinética de Luveris<sup>®</sup> em populações geriátrica ou pediátrica ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Conforme esperado pela natureza proteica heteróloga do hormônio, a alfalutropina aumentou uma resposta de anticorpos em animais experimentais após um período que reduziu os níveis mensuráveis de LH no soro, mas não impediu totalmente a sua ação biológica. Não foram observados sinais de toxicidade devido ao desenvolvimento de anticorpos à alfalutropina.

Com doses de 10 UI/kg/dia e superiores, a administração repetida de alfalutropina a ratas e coelhas grávidas causou diminuição da função reprodutiva, incluindo reabsorção dos fetos e discreto aumento de peso nas fêmeas com crias. Contudo, não se observou teratogênese relacionada com o fármaco em qualquer das espécies animais.

Outros estudos demonstraram que a alfalutropina não é mutagênica

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Luveris<sup>®</sup> está contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade às gonadotrofinas ou a qualquer um dos excipientes;
- carcinoma do útero, ovário ou mama;
- tumores do hipotálamo e da hipófise;
- hipertrofia ou cistos ovarianos não relacionados a ovários policísticos e de etiologia desconhecida;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida.

Luveris<sup>®</sup> não deve ser utilizado quando exista condição que impossibilite uma gravidez normal, tal como:

- falência ovariana primária;
- malformações dos órgãos sexuais, incompatíveis com uma gravidez;
- tumores fibróides do útero, incompatíveis com uma gravidez.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### ADVERTÊNCIAS

Antes do início do tratamento, a infertilidade do casal deve ser apropriadamente avaliada, devendo ser estudadas possíveis contraindicações de uma gravidez. Além disso, as pacientes devem ser examinadas em relação a hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal e hiperprolactinemia, instituindo-se um tratamento específico apropriado.

Em pacientes com porfiria ou histórico familiar de porfiria, Luveris<sup>®</sup> pode aumentar o risco de uma crise aguda. Deterioração ou o aparecimento dos primeiros sintomas desta condição pode requerer a suspensão do tratamento.

##### Síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS)

Certo aumento da dimensão dos ovários é um efeito esperado da estimulação ovariana. É mais frequentemente observado em mulheres com síndrome do ovário policístico e normalmente regride sem qualquer tratamento.

Diferentemente de um aumento da dimensão dos ovários sem complicações, a OHSS é uma condição que se pode manifestar com níveis aumentados de gravidade. Isto inclui um aumento significativo da dimensão dos ovários, nível sérico elevado de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular que pode resultar na acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, na cavidade pericárdica.

As manifestações leves da OHSS podem incluir dor abdominal, desconforto ou distensão abdominal ou aumento da dimensão dos ovários. A OHSS moderada pode ainda apresentar náuseas, vômitos, evidências de ascite na ultrassonografia ou um aumento significativo da dimensão dos ovários.

A OHSS grave inclui adicionalmente sintomas como um aumento muito significativo da dimensão dos ovários, aumento de peso, dispneia ou oligúria. A avaliação clínica pode revelar sinais, tais como hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrios eletrolíticos, ascite, derrames pleurais ou edema pulmonar agudo. Muito raramente, a OHSS grave pode sofrer complicações devido à torção ovariana ou a fenômenos tromboembólicos como, por exemplo, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto do miocárdio.

Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento da OHSS incluem faixa etária mais jovem, baixa massa corporal, síndrome do ovário policístico, doses mais elevadas de

gonadotrofinas exógenas, níveis absolutos elevados ou aumento rápido dos níveis de estradiol sérico e episódios anteriores da OHSS, número elevado de folículos ovarianos em desenvolvimento e número elevado de oócitos recuperados em ciclos de técnicas de reprodução assistida.

A adesão à dosagem recomendada de Luveris<sup>®</sup> e de FSH e ao regime de administração pode minimizar o risco de hiperestimulação ovariana. Para uma identificação precoce dos fatores de risco, recomenda-se a monitorização dos ciclos de estimulação por meio de ultrassom e medições do estradiol.

Existem evidências que sugerem que a hCG desempenha um papel fundamental no desencadeamento da OHSS e que a síndrome pode ser mais grave e mais prolongada em caso de gravidez. Portanto, se ocorrerem sinais de hiperestimulação ovariana, recomenda-se a monitorização da hCG e a paciente deve ser aconselhada a abster-se de ter relações sexuais ou a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante um período mínimo de quatro dias. Como a OHSS pode evoluir rapidamente (num período de 24 horas) ou durante vários dias para um condição médica grave, as pacientes devem ser acompanhadas após a administração da hCG por um período mínimo de duas semanas.

A OHSS leve a moderada costuma desaparecer espontaneamente. Se ocorrer uma OHSS grave, recomenda-se a interrupção do tratamento com gonadotrofina, caso ainda esteja em curso, e a hospitalização e consequente administração da terapêutica adequada

### **Torsão do ovário**

Foram relatados casos de torsão do ovário após o tratamento com outras gonadotrofinas. Este fato pode estar associado a outros fatores de risco, tais como a OHSS, gravidez, cirurgia abdominal anterior, história anterior de torsão do ovário, cisto ovariano anterior ou atual e síndrome do ovário policístico. É possível limitar os danos nos ovários devido a uma irrigação sanguínea insuficiente por intermédio de um diagnóstico precoce e de uma distorção imediata.

### **Gravidez múltipla**

Em pacientes submetidas a indução da ovulação, a incidência de uma gravidez múltipla é superior, em comparação com a concepção natural. A maioria das concepções múltiplas dá origem a gêmeos. Uma gravidez múltipla, especialmente uma gravidez de número elevado, acarreta um risco aumentado de efeitos adversos maternos e perinatais.

A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla de número elevado, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da resposta ovariana.

Em pacientes submetidas a procedimentos de reprodução assistida, o risco de uma gravidez múltipla relaciona-se principalmente com o número de embriões colocados, à sua qualidade e à idade da paciente.

### **Perda de gravidez**

A incidência da perda de gravidez por aborto, espontâneo ou provocado, é superior nas pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular por indução da ovulação, em comparação com a gravidez após concepção natural.

### **Gravidez ectópica**

Mulheres com história de doença tubária apresentam risco de gravidez ectópica, quer a gravidez seja obtida por concepção espontânea, quer por tratamentos de fertilidade. A

prevalência notificada da gravidez ectópica após técnica de reprodução assistida foi superior à da população em geral.

### **Malformações congênicas**

A prevalência de malformações congênicas após a utilização de técnica de reprodução assistida pode ser ligeiramente superior do que após concepções espontâneas. Este fato pode dever-se a fatores parentais (por exemplo, idade materna, fatores genéticos), aos procedimentos de reprodução assistida TRA e a gestações múltiplas.

### **Fenômenos tromboembólicos**

Nas mulheres com doenças tromboembólicas recentes ou atuais ou nas mulheres com fatores de risco, geralmente reconhecidos, de fenômenos tromboembólicos, tais como história pessoal ou familiar, trombofilia ou obesidade grave (índice de massa corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar ainda mais o risco de agravamento ou ocorrência desses fenômenos. Nestas mulheres, os benefícios da administração de gonadotrofinas necessitam de ser ponderados contra os riscos. Contudo, é de notar, que a gravidez em si, assim como a OHSS, acarreta também um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

### **Neoplasias do aparelho reprodutor**

Foram relatadas neoplasias ovarianas e de outros órgãos do aparelho reprodutor, benignas e malignas, em mulheres submetidas a regimes de múltiplos medicamentos para o tratamento da infertilidade. Ainda não foi comprovado se o tratamento com gonadotrofinas aumenta o risco da ocorrência destes tumores em mulheres inférteis.

### **Gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

Não existe qualquer indicação para a utilização de Luveris<sup>®</sup> durante a gravidez. Dados relativos a um número limitado de gestações expostas não indicam quaisquer reações adversas das gonadotrofinas na gravidez, no desenvolvimento embrionário e fetal, no parto ou no desenvolvimento pós-natal após a estimulação ovariana controlada. Nos estudos em animais não foi observado qualquer efeito teratogênico de Luveris<sup>®</sup>. Em caso de exposição durante a gravidez, os dados clínicos disponíveis não são suficientes para excluir um efeito teratogênico de Luveris<sup>®</sup>.

**Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Lactação**

Luveris<sup>®</sup> não é indicado durante a lactação.

#### **Fertilidade**

Luveris<sup>®</sup> é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular associado à FSH.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Os efeitos de Luveris<sup>®</sup> sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

#### **Idosos**

Não existe qualquer indicação relevante para a utilização de Luveris<sup>®</sup> em pessoas idosas. A segurança e a eficácia de Luveris<sup>®</sup> em pacientes idosas não foram estabelecidas.

### **Uso pediátrico**

Não existe qualquer indicação relevante para a utilização de Luveris<sup>®</sup> na população pediátrica.

### **Insuficiência renal ou hepática**

A segurança, eficácia e a farmacocinética de Luveris<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estabelecidas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos de interação com Luveris<sup>®</sup>.

Luveris<sup>®</sup> não deve ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma seringa, exceto com alfafolitropina (Gonal-f<sup>®</sup>) na apresentação monodose, para a qual os estudos efetuados demonstraram que a coadministração não altera significativamente a atividade, a estabilidade, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da substância ativa.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Manter na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses.

**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.**

Características do medicamento: pó liofilizado de cor branca em frasco-ampola de vidro incolor para injetáveis, com solução diluente límpida e incolor em frasco-ampola para injetáveis.

**Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Posologia**

O tratamento com Luveris<sup>®</sup> deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de problemas de fertilidade.

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH, o objetivo da terapêutica com Luveris<sup>®</sup>, em associação com FSH, é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual será liberado o oócito após a administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Luveris<sup>®</sup> deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente com FSH. Uma vez que estas pacientes são amenorreicas e tem uma reduzida secreção de estrógenos endógenos, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

Luveris<sup>®</sup> deve ser administrado concomitantemente à alfafolitropina.

O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada por medição das dimensões do folículo por meio de ultrassom e do nível de estrogênios. Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 75 UI de alfalutropina (i.e. um frasco-ampola de Luveris<sup>®</sup>), em associação com 75 - 150 UI de FSH.

Em estudos clínicos, foi demonstrado que Luveris<sup>®</sup> aumenta a sensibilidade ovariana à alfafolitropina. Se um aumento da dose de FSH for considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, de preferência, com incrementos de 37,5-75 UI. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos até cinco semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 microgramas de hCG recombinante ou 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24-48 horas após as últimas injeções de Luveris® e de FSH. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina.

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

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

### **Modo de usar**

Luveris® destina-se à administração por via subcutânea. O pó liofilizado deve ser reconstituído com o solvente fornecido imediatamente antes da sua utilização.

A autoadministração de Luveris® deverá unicamente ser efetuada por pacientes bem motivadas, adequadamente treinadas e com acesso às recomendações de um especialista.

Para administração única e imediata após abertura e reconstituição. O pó deve ser reconstituído com o solvente antes da utilização, misturando suavemente. A solução reconstituída não deve ser administrada se contiver partículas ou se não estiver límpida.

Luveris® pode ser misturado com Gonal-f® na apresentação monodose e coadministrado numa injeção única. Neste caso Luveris® deve ser reconstituído em primeiro lugar e depois utilizado para reconstituir o pó de Gonal-f®.

Para evitar a injeção de grandes volumes, um frasco para injetáveis de Luveris® pode ser reconstituído com Gonal-f® na apresentação monodose, em 1 ml de solvente. Luveris® não pode ser misturado com as apresentações multidose de Gonal-f® na mesma seringa ou frasco-ampola.

Observação importante: não deixe de consultar a bula de Gonal-f® na apresentação monodose antes de efetuar a mistura com Luveris®.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as normas sanitárias.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir. As frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

As seguintes reações adversas podem ser observadas após a administração de Luveris®.

### **Distúrbios do sistema imunológico**

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

**Distúrbios do sistema nervoso**

Comum: cefaleia.

**Distúrbios vasculares**

Muito raros: tromboembolia, geralmente associada com OHSS grave.

**Distúrbio gastrointestinal**

Comuns: dor abdominal, desconforto abdominal, náusea, vômito, diarreia.

**Distúrbios da mama e sistema reprodutor**

Comum: OHSS leve ou moderada (incluindo sintomatologia associada), cistos ovarianos, dor nos seios, dor pélvica.

**Distúrbios gerais e condições do local de administração:**

Comuns: reações no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, hematoma, inchaço e/ou irritação do local da injeção).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Não se conhecem os efeitos da superdose com alfalutropina, no entanto, pode-se admitir a ocorrência da OHSS (síndrome da hiperestimulação ovariana).

Doses únicas até 40.000 UI de alfalutropina foram administradas a voluntárias saudáveis, verificando-se uma boa tolerância e ausência de reações adversas graves.

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

**Procedimento**

O tratamento é sintomático.

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0089.0354

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

**Fabricado por:**

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

**Embalado por:**

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideu - Uruguai

**Importado por:**

**MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE  
0800 727-7293 [www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/07/2014.**



**LUVERIS®**  
**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
04/07/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (Responsável técnico)	VP/VPS	Pó liofilizado (75 UI) para solução injetável
27/02/2014	0152652/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2014	0039290/14-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	17/02/2014 Resolução - RE nº 505, de 14 de fevereiro de 2014 (DOU 17/02/2014).	<b>VP</b> Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? <b>VPS</b> Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Pó liofilizado (75 UI) para solução injetável
11/10/2013	0858376/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2013	0858376/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (Responsável técnico)	VP/VPS	Pó liofilizado (75 UI) para solução injetável
03/04/2013	0250423/13-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0250423/13-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica. Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Pó liofilizado (75 UI) para solução injetável
			04/02/2013	0087976/13-2	1512 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/05/2013 (Ofício 0348214136/2013)	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Pó liofilizado (75 UI) para solução injetável