



Bravelle[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó Liofilizado para Solução Injetável
75 U.I.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bravelle®
urofoltropina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 75 U.I. de urofoltropina disponível em embalagens com 1 frascoampola de pó liofilizado e 1 ampola com diluente de 1 ml.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frascoampola de pó liofilizado contém:
urofoltropina (FSH - hormônio folículo estimulante altamente purificado).....82,5 U.I.
Excipientes: lactose monoidratada, polissorbato 20, fosfato monossódico heptaidratado, ácido fosfórico e água para injetáveis

Cada ampola de diluente de 1 ml contém cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Após a diluição do pó liofilizado com o diluente, cada frascoampola possui 75 U.I. de urofoltropina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bravelle® está destinado para o tratamento da infertilidade feminina nas seguintes situações:

- Anovulação (incluindo a Síndrome dos Ovários Policísticos) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.¹
- Hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos nos programas que utilizam as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), incluindo a fertilização *in vitro* e transferência de embriões (FIV/TE), transferência intrafallopiana de gametas (GIFT) e na Injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).¹

¹CID: Infertilidade feminina

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que:

Os resultados apontam o papel predominante do FSH na indução da produção de E₂ e de sua habilidade de induzir a ovulação mesmo quando estão presentes quantidades insignificantes de LH.¹

Conforme reportado em estudos anteriores, a administração pela via subcutânea de FSH altamente purificado não gerou nenhum efeito colateral e foi bem tolerada.²

A melhora nas taxas de gravidez com FSH foi observada com ou sem o uso de agonistas de GnRH, apesar de a magnitude da diferença ser maior quando utilizou-se agonistas de GnRH.³

As taxas de gravidez nos grupos tratados em um único ciclo com Bravelle® foram excelentes, comparados com os dados históricos e os dados publicados para várias outras folitropinas.⁴

Referências bibliográficas:

¹ Béatrice Couzinet; Nelly Lestrat; Sylvie Brailly; Maguelone Forest; Gilbert Schaison. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* (1988).

² Helmy A. Selman; Marielle De Santo; Karl Sterzik; Elisabetta Coccia; Imam El-Danasouri. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertility and Sterility* (2002).

³ Salim Daya; Joanne Gunby; Edward G. Hughes; John A. Collins; Margaret A. Sagle. Randomized controlled trial of follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Human Reproduction* (1995).

⁴ Richard P. Dickey, et al. A randomized, assessor-blind, parallel group, multi-center, efficacy study comparing purified FSH (Bravelle®) SC and Follistim® SC in female patients undergoing *in-vitro* fertilization. Término do estudo Janeiro/2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Bravelle® contém FSH (hormônio folículo estimulante altamente purificado) obtido da urina de mulheres menopausadas. O FSH estimula o crescimento e o desenvolvimento de folículos nos ovários, bem como a produção de esteroides gonadais em mulheres sem distúrbios ovarianos primários.

A composição das isoformas do FSH altamente purificado de Bravelle® é menos ácida do que outras preparações de urofolitropina e se assemelha as de preparados básicos de FSH, propiciando uma maior atividade biológica no receptor. De acordo com os dados de estudos clínicos a resposta farmacodinâmica do tratamento com Bravelle® não se distingue da associada ao tratamento com FSH recombinante quando administrados pela mesma via. Após administração S.C., constatou-se, tanto para o Bravelle® quanto para o FSH recombinante, na mesma quantidade de FSH ou duração do tratamento, resultados similares para as respostas foliculares, nível do pico de estradiol, número de oócitos recrutados e número de oócitos maduros.

O tratamento com Bravelle® é normalmente seguido da administração de hCG, para induzir a maturação final do folículo e a ovulação.

Propriedades farmacocinéticas

Após doses únicas de Bravelle® via S.C., as concentrações máximas de FSH foram alcançadas no prazo de 21 horas. O *steady-state* foi observado após 4 a 5 dias. Após 7 dias de doses repetidas, as concentrações máximas de FSH foram alcançadas 10 horas após a injeção.

Após doses únicas de Bravelle® S.C., a meia-vida média para a eliminação do FSH foi de 41 horas. Após 7 dias de doses repetidas, a meia-vida média de eliminação do FSH foi de 30 horas na via S.C.

Após 7 dias de tratamento com Bravelle® S.C., o C_{max} foi de 11,1 U.I./L e o *steady-state* do FSH de ASC foi de 235 U.I./L*h.

Não foram investigadas as propriedades farmacocinéticas de Bravelle® em pacientes com distúrbios renais e hepáticos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bravelle® está contraindicado em mulheres com:

- tumores na glândula pituitária ou no hipotálamo;
- tumores no útero, ovários e mamas;
- gravidez e lactação;
- sangramento ginecológico de etiologia desconhecida; e
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação.

Nas situações a seguir, é improvável o sucesso do tratamento, portanto Bravelle® não deverá ser administrado nos seguintes casos:

- insuficiência ovariana primária;
- cistos ovarianos ou aumento dos ovários não relacionados à síndrome de ovário policístico;
- malformação dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez; e
- tumor fibroide do útero, incompatível com a gravidez.

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

No caso de tratamento de infertilidade, a gravidez somente ocorrerá quando o tratamento com Bravelle® já tiver sido encerrado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bravelle® é uma substância gonadotrópica capaz de causar reações adversas leves a graves e sua utilização deve ser indicada somente por médicos experientes em infertilidade e seu tratamento.

A terapia com gonadotropinas requer tempo e comprometimento dos médicos, bem como equipamentos de monitorização apropriados. A administração segura e efetiva de Bravelle® exige controle da resposta ovariana verificada pela ultrassonografia ou em combinação com a mensuração do nível de estradiol sérico. Pode existir uma variabilidade entre os pacientes frente à resposta da administração do FSH, alguns pacientes apresentam baixa resposta ao FSH.

A primeira injeção de Bravelle® deverá ser realizada sob supervisão médica direta.

Antes do tratamento, deverá ser diagnosticada adequadamente a infertilidade do casal e avaliar as possíveis contraindicações de uma gravidez. As pacientes deverão ser examinadas quanto ao hipotireoidismo, deficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores da hipófise ou do hipotálamo para serem apropriadamente tratados.

Pacientes que estão sob estímulo do crescimento folicular para técnicas de reprodução assistida, podem apresentar aumento ovariano ou desenvolver hiperestimulação. Os dados sobre desenvolvimento e maturação do folículo requerem a cuidadosa interpretação de um médico experiente.

Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO)

A SHEO é um evento médico distinto do aumento ovariano. Pode se manifestar em diversos graus de severidade. Compreende aumento ovariano, altos níveis de hormônios esteroidais, aumento da permeabilidade vascular que pode levar a acúmulo de fluidos no peritônleo, pleura e, raramente, cavidade pericárdia. Os sintomas observados são: dor e distensão abdominal, aumento ovariano severo, ganho de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia). A avaliação clínica pode demonstrar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio de eletrólitos, ascite, hemoperitônleo, efusão pleural, hidrotórax, problemas pulmonares 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 induzir 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 até vários dias) e tornar-se um evento médico sério, portanto as pacientes devem ser monitoradas por pelo menos 2 semanas após a administração de hCG.

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

Havendo uma manifestação grave de SHEO o tratamento com gonadotropina deverá ser interrompido, caso ainda persista, a paciente deverá ser hospitalizada e iniciado um tratamento específico para SHEO.

A SHEO ocorre com maior incidência em pacientes que possuem ovário policístico.

Gravidez múltipla

Em pacientes que estão sob indução da ovulação com gonadotropinas, a incidência de gravidez múltipla é aumentada comparada à concepção natural. Na maioria dos casos de concepção múltipla são de gêmeos. Para minimizar o risco de gravidez múltipla, deve-se monitorar cuidadosamente a resposta ovariana.

Em mulheres que estão submetendo-se a hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos em programas de fertilização assistida, o risco de gravidez múltipla está basicamente relacionada à quantidade de embriões transferidos, à sua qualidade e à idade da paciente.

A paciente deve ser avisada do risco potencial de nascimentos múltiplos, antes de iniciar o tratamento.

Perda da gravidez

A incidência de abortos é maior em pacientes que estão submetendo-se a hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos em programas de fertilização assistida, do que na população normal.

Gravidez ectópica

Mulheres que possuem histórico de doença tubária correm o risco de gravidez ectópica, tanto nos casos de gravidez por concepção espontânea ou em tratamento de fertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após FIV foi reportada em 2 a 5%, comparando-se à 1 a 1,5% da população em geral.

Neoplasia no sistema reprodutivo

Há relatos de neoplasia no sistema reprodutivo (ovários), tanto benigna quanto maligna, em mulheres que se submeteram a regimes múltiplos em tratamentos de infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformação congênita

A prevalência de malformações congênitas após hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos em programas de fertilização assistida, pode ser um pouco maior do que em concepções espontâneas. Isto ocorre devido a diferenças na idade da mãe, características do esperma e gestações múltiplas.

Eventos tromboembólicos

Mulheres com fatores de risco conhecidos para eventos tromboembólicos, tais como histórico pessoal ou familiar, obesidade severa (Índice de Massa Corpórea - IMC > 30 kg/m²) ou trombofilia podem ter um aumento do risco de eventos de tromboembolia venosa ou arterial, durante ou após o tratamento com gonadotropinas. Nestas mulheres, deve-se avaliar o risco-benefício da administração da gonadotropina. Deve-se também observar o fato de que a gravidez por si só, também aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

Cuidados e advertências para populações especiais

Bravelle® é um medicamento de uso adulto, o qual não tem indicação para utilização em idosos e crianças.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, não parece provável que Bravelle® influencie o desempenho do paciente ao dirigir e ao utilizar máquinas.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de Bravelle® concomitante com o citrato de clomifeno pode aumentar a resposta folicular. Quando for utilizado agonista de GnRH para dessensibilização da pituitária, deve-se aumentar a dosagem de Bravelle® para obter uma resposta folicular adequada.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Bravelle® com alimentos e álcool.

Alterações em exames laboratoriais

Bravelle® pode causar alteração nos níveis séricos de hormônios, portanto tais exames podem ter resultados alterados em pacientes que utilizaram Bravelle®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bravelle® deve ser armazenado em local fresco sob temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), em sua embalagem original. Quando mantido nessas condições, permanece viável para uso por 24 meses a partir da sua data de fabricação.

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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Aspecto físico

Pó liofilizado e diluente (solução injetável)

Características organolépticas

Pó liofilizado: pastilha branca ou quase branca
Solução injetável: líquido incolor e transparente

A solução reconstituída é uma solução límpida e sem partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

- 1) Abra a ampola do diluente.
- 2) Com o auxílio de uma agulha e seringa esterilizada aspire todo o conteúdo (1ml) e transfira vagarosamente para o frasco com o pó de Bravelle®. O pó deve dissolver-se dentro de 2 minutos obtendo uma solução límpida. Deve ser evitada a agitação vigorosa. Se necessário, gire o frasco lentamente entre as mãos.
- 3) Para injeção, puxe um pedaço de pele até formar uma bolsinha e insira a agulha em um movimento rápido em um ângulo de 90 graus. Pressione o êmbolo da seringa para injetar a solução e, então, remova a seringa.
- 4) Após remover a seringa, pressione o local da injeção para parar qualquer sangramento.
- 5) Massageie suavemente o local da injeção, para dispersar a solução.

O pó liofilizado deve ser reconstituído apenas com o diluente fornecido na embalagem.

A solução reconstituída deve ser imediatamente aplicada por via subcutânea.

Em casos que a administração seja superior a um frasco de pó por aplicação, para evitar um grande volume de injeções, até 6 (seis) frascos do pó podem ser reconstituídos em uma ampola de diluente de 1 ml.

A solução não deve ser utilizada caso contenha partículas ou não esteja límpida.

Pode-se administrar menotropina altamente purificada (Menopur®, por exemplo) com Bravelle® ao mesmo tempo, ao invés de injetá-los cada um, em separado, misturando os dois medicamentos na mesma ampola de diluente.

Posologia

Existe uma grande variação na resposta ao tratamento com gonadotropinas exógenas. Portanto, é muito difícil definir um esquema posológico, sendo assim, a dosagem deve ser ajustada individualmente dependendo da resposta ovariana. Isto requer uma monitorização da resposta ovariana apenas pela ultrassonografia ou preferencialmente em combinação com a mensuração dos níveis de estradiol.

Dependendo do progresso e/ou de resposta ao tratamento, pode-se suspender o tratamento com Bravelle® e suspender o tratamento com a gonadotropina coriônica (hCG). Nesse caso, deve ser utilizado um método de anticoncepção de barreira ou interromper relações sexuais até que se inicie um novo sangramento menstrual.

Mulheres com Anovulação – Procedimento de Baixa Complexidade:

O objetivo do tratamento com Bravelle® é de desenvolver um único folículo de Graaf, do qual o óocito será liberado após a administração da gonadotropina coriônica.

O tratamento deve ser iniciado dentro dos primeiros 7 dias do ciclo menstrual e na dose diária de 75 a 150 U.I. e deve continuar por, pelo menos, 7 dias. A dose poderá ser ajustada, dependendo da resposta individual, até no máximo 225 U.I. por dia. Os ajustes de dose não devem ser efetuados mais frequentemente do que cada 7 dias.

Quando for obtida uma resposta ótima, deve ser administrada injeção de 5.000 a 10.000 U.I. de gonadotropina coriônica, hCG, um dia após a última injeção de Bravelle®.

É recomendado, manter relações性ualas no mesmo dia da administração do hCG, assim como no dia seguinte. Poderá ser realizada, alternativamente, inseminação uterina.

O médico deve monitorar o tratamento de perto, e por, pelo menos 2 semanas, após a paciente receber o hCG.

Para induzir múltiplo desenvolvimento folicular:

Em pacientes que também estão recebendo tratamento com agonista de GnRH em “depot”, a terapia com Bravelle® deve ser iniciada 2 semanas após o início da terapia com o agonista do GnRH. A dose inicial, usualmente, é de 150 a 225 U.I. por dia, pelo menos, nos 5 primeiros dias de tratamento. A dose poderá ser aumentada até o máximo de 450 U.I. por dia e o tratamento, normalmente, não deve continuar por mais de 12 dias.

Em pacientes que estão recebendo o agonista de GnRH de uso diário, o tratamento com Bravelle® deve ser iniciado no 2º ou no 3º dia do ciclo menstrual, na dose inicial de 150 a 225 U.I. por dia, em cinco dias e após, aumentar a dose em até 450 U.I., não excedendo 12 dias.

Se um número de folículos de tamanho adequado estiverem presentes, deve ser administrada uma única injeção de até 10.000 U.I. de gonadotropina coriônica, hCG, para induzir a ovulação.

O médico deve monitorar o progresso por, pelo menos, 2 semanas após a paciente receber o hCG.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As possíveis reações adversas são:

Reação muito comum (> 1/10): cefaleia e dor abdominal.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Infecção do trato urinário; rinofaringite; rubor; náusea; vômito; distensão abdominal; desconforto abdominal; diarreia; constipação; erupção cutânea; espasmos

musculares; hemorragia vaginal; SHEO; dor pélvica; hipersensibilidade mamária; corrimento vaginal; dor no local da injeção e reação (hiperemia, edema e/ou prurido).

Como complicações da SHEO, podem ocorrer tromboembolismo venoso e torção ovariana.

Reações alérgicas generalizadas ou no local da injeção e sensibilidade retardada foram reportadas com a utilização de gonadotropinas.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem não são conhecidos, porém, pode-se esperar a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), especialmente em mulheres com ovário policístico.

Os sintomas associados à SHEO são: distensão e desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, aumento de peso, dificuldade de respirar e diminuição de urina.

O tratamento da SHEO dependerá do tratamento específico dos sintomas, porém pode incluir substituição de fluidos, paracentese abdominal e tromboprofilaxia.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.2876.0016

Farm. Resp.: Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

Fabricado por: Ferring GmbH

Wittland 11 - D-24109 – Kiel, Alemanha.

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 St. Prex, Suíça

Importado, comercializado e registrado por: Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624 - São Paulo – SP

05455-050

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em: dia/mês/ano



