

PUREGON®
(betafoltropina)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
(em frasco-ampola)

50 UI e 100 UI

PUREGON®
betafoltropina**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável de

- 50 UI em embalagem com 1 frasco-ampola com 0,5 mL de solução.
- 100 UI em embalagem com 1 frasco-ampola com 0,5 mL de solução.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

PUREGON® 50 UI:

Cada frasco-ampola contém 50 UI de betafoltropina.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, metionina, polissorbato 20, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

PUREGON® 100 UI:

Cada frasco-ampola contém 100 UI de betafoltropina.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, metionina, polissorbato 20, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

Isso corresponde a 100 ou 200 UI/mL. Uma ampola contém 5 ou 10 mcg de proteína (bioatividade específica in vivo igual a aproximadamente 10.000 UI de FSH/mg de proteína). A solução injetável contém a substância betafoltropina, produzida por engenharia genética da linhagem de células ovarianas de hamster chinês.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Em mulheres**

PUREGON® é indicado para o tratamento da infertilidade feminina nas seguintes situações clínicas:

- Anovulação (incluindo síndrome de ovários policísticos) em mulheres que se mostraram não responsivas ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos em programas de reprodução assistida [por exemplo, fertilização in vitro/transferência de embriões (FIV/TE), transferência intratubária de gametas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI)].

Em homens

- Espermatogênese deficiente devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Mulheres**

A eficácia de PUREGON® foi estabelecida em quatro estudos clínicos controlados [três estudos para Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) e um estudo para a Indução da Ovulação], três dos quais estão descritos a seguir. Nesses estudos comparativos, não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento nos resultados do estudo.

Técnica de Reprodução Assistida (TRA):

PUREGON® foi avaliado em um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, com grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37608) em 981 mulheres inférteis tratadas durante um ciclo para fertilização in vitro com PUREGON® ou urofoltropina após a supressão hipofisária com um agonista do GnRH. Os resultados com PUREGON® são resumidos na tabela a seguir.

Resultados de um estudo de eficácia e segurança, randomizado, cego, com grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37608) de PUREGON® em mulheres inférteis tratadas para fertilização in vitro após a supressão hipofisária com agonista de GnRH*

Parâmetro	PUREGON® (n=585)
Quantidade total de óócitos recuperados	10,9
Taxa de gravidez [†] por tentativa [‡]	22,2%
Taxa de gravidez [†] por transferência ^{‡, §}	26,0%

* Todos os valores são médias.

† Foi considerada gravidez com feto único ou múltipla gestação quando confirmada pelo investigador após, no mínimo 12 semanas da transferência de embriões (TE).

‡ O estudo não tinha poder para demonstrar esses pontos de avaliação (endpoints) secundários.

§ Transferências foram limitadas a um máximo de três embriões.

PUREGON® foi também avaliado em um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, com grupo comparativo, monocêntrico (estudo nº. 37604) em 89 mulheres inférteis tratadas com PUREGON® ou menotropinas para fertilização in vitro, sem supressão hipofisária com agonista do GnRH. Os resultados com PUREGON® são resumidos na tabela a seguir.

Resultados de um estudo de eficácia e segurança, randomizado, cego, com grupo comparativo, monocêntrico (estudo nº. 37604) de PUREGON® em mulheres inférteis tratadas para fertilização in vitro sem supressão hipofisária*

Parâmetro	PUREGON® (n=54)
Quantidade total de óócitos recuperados	9,9
Taxa de gravidez [†] por tentativa [‡]	22,2%

Taxa de gravidez [†] por transferência ^{‡, §}	30,8%
---	-------

* Todos os valores são médias.

† Foi considerada gravidez com feto único ou múltipla gestação quando confirmada pelo investigador após, no mínimo 12 semanas da transferência de embriões (TE).

‡ O estudo não tinha poder para demonstrar esses pontos de avaliação (endpoints) secundários.

§ Transferências foram limitadas a um máximo de três embriões.

Indução da ovulação:

Resultados de um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, com grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37609) de PUREGON® em 172 mulheres com anovulação crônica que falharam em ovular e/ou conceber durante tratamento com citrato de clomifeno são resumidos nas duas tabelas apresentadas a seguir.

Taxas cumulativas de ovulação (estudo nº. 37609)

Ciclo	PUREGON® (n=105)
Primeiro ciclo de tratamento	72%
Segundo ciclo de tratamento	82%
Terceiro ciclo de tratamento	85%

† Taxas cumulativas de gravidez* (estudo nº. 37609)

Ciclo	PUREGON® (n=105)
Primeiro ciclo de tratamento	14%
Segundo ciclo de tratamento	19%
Terceiro ciclo de tratamento	23%

* Todas as gestações foram confirmadas após, no mínimo, 12 semanas após a injeção de hCG.

† O estudo não tinha o poder para demonstrar esse resultado.

Homens

A segurança e eficácia PUREGON® administrado por injeção subcutânea concomitantemente com gonadotropina coriônica humana (hCG) foram examinadas em um estudo clínico (estudo nº. 37618) para indução de espermogênese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico. O estudo comparou efeitos de dois esquemas de dosagem diferentes de PUREGON®/hCG sobre parâmetros do sêmen, concentrações séricas do hormônio foliculo estimulante (FSH) e hCG, e avaliou a tolerância local da via de administração subcutânea (SC) de PUREGON® e hCG. O estudo multicêntrico envolveu uma fase de pré-tratamento de dezesseis semanas com hCG em uma dosagem de 1.500 UI, duas vezes por semana para normalizar as concentrações séricas de testosterona. Em caso de resposta insuficiente após oito semanas de tratamento (concentrações de testosterona ainda abaixo da variação de tolerância inferior), a dose pode ser aumentada para 3.000 UI duas vezes por semana. Essa fase foi seguida por um período de tratamento de 48 semanas. Os pacientes que ainda eram azoospérmicos após a fase de pré-tratamento foram randomizados para receber 225 UI de PUREGON® juntamente com 1.500 UI de hCG duas vezes por semana ou 150 UI de PUREGON® três vezes por semana juntamente com 1.500 UI de hCG duas vezes por semana. Os pacientes que necessitaram de 3.000 UI de hCG duas vezes por semana na fase de pré-tratamento continuaram nessa dosagem durante a fase de tratamento. A média etária dos pacientes no grupo que recebeu três injeções semanais de PUREGON® foi 30,7 (faixa de 18 a 47) anos. No grupo que recebeu duas injeções semanais de PUREGON®, a média etária foi de 30,1 (faixa de 19 a 40) anos. No início de estudo, os volumes médios de testículo esquerdo e direito foram de $4,61 \pm 2,94$ mL e $4,57 \pm 3,00$ mL, respectivamente, no grupo que recebeu três injeções semanais de PUREGON®. Para o grupo que recebeu duas injeções semanais de PUREGON®, os volumes médios de testículo esquerdo e direito foram de $6,54 \pm 2,45$ mL e $7,21 \pm 2,94$ mL, respectivamente, no início de estudo. O ponto primário de avaliação da eficácia (endpoint) foi a percentagem de pacientes com densidade espermática média de $\geq 1 \times 10^6/\text{mL}$ em suas últimas duas avaliações do tratamento. Os resultados do tratamento nos 30 homens inscritos na fase de tratamento são resumidos na tabela a seguir.

Número de homens recebendo PUREGON® que atingiram densidade espermática média de $\geq 10^6/\text{mL}$ nas suas últimas duas avaliações do tratamento (estudo nº. 37618)

	PUREGON® 150 UI três vezes por semana (n=15)		PUREGON® 225 UI duas vezes por semana (n=15)		Geral (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Densidade espermática de $\geq 10^6/\text{mL}$						
Sim	6	40	7	47	13	43
Não	9	60	8	53	17	57

Em pacientes que apresentaram concentração de esperma de, no mínimo, 10^6 por mL, esta foi atingida em um tempo médio de 165 dias após iniciar o PUREGON®, variando de 25 a 327 dias. Para o grupo de dose de 150 UI, o tempo médio para atingir concentração de esperma de, no mínimo, 10^6 por mL foi de 186 dias, variando de 25 a 327 dias. O tempo médio antes desta ter sido atingida no grupo de dose de 225 UI foi de 141 dias, variando de 43 a 204 dias. Nenhum dado de gravidez foi coletado durante o estudo.

Referências bibliográficas:

1. Estudo nº. 37608 - realizado em mulheres inférteis tratadas com PUREGON® e agonista do GnRH para realizar fertilização in vitro.
2. Estudo nº. 37604 - realizado em mulheres inférteis tratadas com PUREGON®, sem supressão hipofisária com análogo do GnRH, para realizar fertilização in vitro.
3. Estudo nº. 37609 – realizado em mulheres com anovulação crônica, tratadas previamente, sem resposta, com citrato de clomifeno.
4. Estudo nº. 37618 – realizado em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: gonadotropinas; código ATC: G03G A06.

PUREGON® contém FSH (hormônio folículo estimulante) recombinante (FSHr) produzido pela técnica de DNA recombinante, usando-se uma linhagem de células de ovário de hamster chinês transfetada com subunidades de genes de FSH humano. A sequência primária de aminoácidos é idêntica à do FSH humano natural. Existem pequenas diferenças na estrutura da cadeia de carboidratos.

O FSH é indispensável para o crescimento e maturação folicular normais e para a produção de esteroides gonadais. Na mulher, a quantidade de FSH é determinante para o início e duração do desenvolvimento folicular e, consequentemente, para o tempo de amadurecimento e número de folículos que atingem a maturidade. Portanto, PUREGON® pode ser utilizado para estimular o desenvolvimento folicular e a produção de esteroides em casos selecionados de alterações da função gonadal. Além disso, PUREGON® pode ser utilizado para promover o desenvolvimento folicular múltiplo em programas de reprodução assistida [por exemplo, fertilização in vitro/transferência de embriões (FIV/TE), transferência intratubária de gametas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)]. O tratamento com PUREGON® é, geralmente, seguido pela administração de gonadotropina coriônica humana (hCG) para induzir a fase final da maturação folicular, retomada da meiose e ruptura do folículo.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intramuscular ou subcutânea de PUREGON®, as concentrações máximas de FSH são alcançadas em aproximadamente 12 horas. Após administração intramuscular de PUREGON®, as concentrações máximas de FSH são mais elevadas e atingidas mais precocemente em homens do que em mulheres. Por causa da liberação prolongada a partir do local de administração e da meia-vida de eliminação de aproximadamente 40 horas (variando de 12 a 70 horas), as concentrações de FSH permanecem elevadas durante 24 a 48 horas. Devido à meia-vida de eliminação relativamente longa, após a administração repetida da mesma dose, as concentrações de FSH no plasma são aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes maiores do que após a administração única. Esse aumento permite que sejam alcançadas concentrações terapêuticas de FSH.

Não existem diferenças farmacocinéticas significativas entre a administração subcutânea e intramuscular de PUREGON®. Ambas têm biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 77%. O FSH recombinante é bioquimicamente muito similar ao FSH urinário humano e é distribuído, metabolizado e excretado pelas mesmas vias.

Dados de segurança pré-clínicos

A administração de dose única de PUREGON® em ratos não induziu efeitos toxicológicos significativos. Em estudos de dose repetida em ratos (duas semanas) e cães (13 semanas) com até 100 vezes a dose terapêutica máxima humana, PUREGON® não induziu efeitos toxicológicos significativos. PUREGON® não apresentou potencial mutagênico no teste de Ames e em teste de aberração cromossômica in vitro com linfócitos humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

Em mulheres e homens:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- Tumores de ovário, mama, útero, testículos, hipófise ou hipotálamo.
- Insuficiência gonadal primária.

Adicionalmente para mulheres:

- Sangramento vaginal de causa indeterminada.
- Cistos ovarianos ou ovários aumentados, não relacionados com síndrome de ovários policísticos.
- Malformações dos órgãos reprodutivos incompatíveis com a gravidez.
- Miomas uterinos incompatíveis com a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- PUREGON® pode conter traços de estreptomicina e/ou neomicina. Esses antibióticos podem causar reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis.
- Antes de iniciar o tratamento, a infertilidade do casal deve ser avaliada conforme o caso. Em especial, os pacientes devem ser avaliados para hipotireoidismo, insuficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores de hipófise ou hipotálamo, e deve ser oferecido tratamento específico apropriado.

Em mulheres:

- Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO) é uma situação clínica distinta do aumento ovariano descomplicado. Os sinais e sintomas clínicos da SHEO de leve a moderada são dor abdominal, náuseas, diarreia e aumento de leve a moderado dos ovários e cistos ovarianos. SHEO grave pode representar risco à vida. Sinais e sintomas clínicos de SHEO grave são cistos ovarianos grandes, dor abdominal aguda, ascite, derrame pleural, hidrotórax, dispneia, oligúria, anormalidades hematológicas e ganho de peso. Em raras situações, pode ocorrer tromboembolismo venoso ou arterial em associação com a SHEO. Anormalidades transitórias nos testes de função hepática sugestivas de disfunção hepática, com ou sem alterações morfológicas na biópsia hepática, foram relatadas em associação com SHEO.

SHEO pode ser causada pela administração de gonadotropina coriônica humana (hCG) e por gravidez (hCG endógeno). SHEO precoce geralmente ocorre dentro de dez dias após administração de hCG e pode estar associada com uma resposta excessiva ovariana a estimulação de gonadotropina. SHEO tardia ocorre depois de 10 dias após administração de hCG, como uma consequência da alteração hormonal por gravidez. Devido ao risco de desenvolvimento de SHEO, as pacientes devem ser monitoradas por, pelo menos, duas semanas após administração de hCG.

Mulheres com fatores de risco conhecidos para uma resposta ovariana alta podem ser, especialmente, tendenciosas a desenvolver SHEO durante ou após o tratamento com PUREGON®. Para mulheres em seu primeiro ciclo de estimulação ovariana, para as quais os fatores de risco são apenas parcialmente conhecidos, é recomendada observação rigorosa para sinais e sintomas precoces da SHEO.

Para reduzir o risco de SHEO deve ser realizada avaliação ultrassonográfica de desenvolvimento folicular antes do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento. A determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol também pode ser útil. Em Técnica de Reprodução Assistida (TRA) há um aumento do risco de SHEO com 18 ou mais folículos de 11 mm de diâmetro ou maior. Quando houver 30 ou mais folículos no total, é recomendado suspender a administração de hCG.

Dependendo da resposta ovariana, as seguintes medidas devem ser consideradas para reduzir o risco de SHEO:

- conter a estimulação futura com gonadotropina, no máximo, por 3 dias (coasting);
- suspender hCG e cancelar o ciclo de tratamento;
- administrar uma dose menor que 10.000 UI de hCG urinário para o acionamento da fase final de maturação do óvulo, por exemplo, 5.000 UI de hCG urinário ou 250 mcg de hCG recombinante (que é equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinário);
- cancelar a transferência de embrião fresco e criopreservar embriões;
- evitar administração de hCG para suporte da fase lútea.

Se desenvolver SHEO, um gerenciamento padrão e apropriado da SHEO deve ser implementado e seguido.

- Torção ovariana tem sido relatada após o tratamento com gonadotropinas, incluindo PUREGON®. Torção ovariana pode estar associado com outros fatores de risco tais como SHEO, gravidez, cirurgia abdominal anterior, histórico de torção ovariana, cisto ovariano anterior ou atual e ovários policísticos. Dano ao ovário devido ao reduzido suprimento sanguíneo pode ser limitado pelo diagnóstico precoce e distorção imediata.

- Eventos tromboembólicos, separado e em associação com SHEO, foram relatados após tratamento com gonadotropinas, incluindo PUREGON®. Trombose intravascular, que pode ser originária de vasos arteriais ou venosos, pode resultar na redução do fluxo sanguíneo para órgãos vitais ou extremidades. Em mulheres que apresentam fatores de risco para eventos tromboembólicos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave ou trombofilia, o tratamento com gonadotropinas, incluindo PUREGON®, pode aumentar ainda mais esse risco. Nessas mulheres, o benefício da administração de gonadotropina, incluindo PUREGON®, deve ser avaliado ante os riscos. Deve-se notar, entretanto, que a gravidez por si só também leva ao aumento do risco de trombose.

- Gestações e nascimentos múltiplos foram relatados para todos os tratamentos com gonadotropinas, incluindo PUREGON®. As gestações múltiplas, especialmente de alta ordem, implicam em um aumento do risco de efeitos adversos maternos (gravidez e complicações no parto) e perinatais (baixo peso ao nascer). Para mulheres com anovulação submetidas a indução da ovulação, o monitoramento de desenvolvimento folicular com ultrassonografia transvaginal é importante para minimizar o risco de gestação multifetal. A determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol pode ser útil. As pacientes deverão ser informadas sobre os riscos potenciais de nascimentos múltiplos antes do início do tratamento.

Em mulheres submetidas à Técnica de Reprodução Assistida (TRA), o risco de gestação múltipla é relacionado principalmente ao número de embriões transferidos. Quando usado por um ciclo de indução da ovulação, ajuste(s) apropriado(s) da dose de FSH deve prevenir o desenvolvimento de folículos múltiplos.

- Mulheres inférteis submetidas a TRA têm um aumento na incidência de gravidez ectópica. Portanto, é importante a realização de exame ultrassonográfico precoce para confirmar se a gravidez é intrauterina.

- A incidência de malformações congênitas após TRA pode ser levemente maior do que após concepções espontâneas. Acredita-se que essa incidência um pouco aumentada se deva às diferenças nas características dos pais (por exemplo, idade da mãe, características do esperma) e a maior incidência de gestações múltiplas após a TRA. Não há indicações de que o uso de gonadotropinas durante a TRA esteja associado ao aumento do risco de malformações congênitas.

- Há relatos de neoplasmas de ovário e de outros do sistema reprodutor, tanto benigno como maligno, em mulheres que foram submetidas a vários regimes de tratamento para infertilidade. Não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta ou não o risco desses tumores em mulheres inférteis.

- Condições médicas que contraindiquem gravidez devem ser avaliadas antes do início do tratamento com PUREGON®.

Em homens:

- Concentrações elevadas de FSH endógeno nos homens são indicativas de insuficiência testicular primária. Esses pacientes não respondem à terapia com PUREGON®/hCG.

Gravidez e lactação

Gravidez:

O uso de PUREGON® é contraindicado durante a gestação. No caso de exposição inadvertida durante a gestação, os dados clínicos não são suficientes para excluir efeito teratogênico do FSH recombinante.

Lactação:

Não há informações disponíveis de estudos clínicos ou em animais de excreção de betafoltropina no leite. É pouco provável que a betafoltropina seja excretada no leite humano devido ao seu alto peso molecular. Se betafoltropina fosse excretada no leite humano, seria degradada no trato gastrintestinal da criança. A betafoltropina pode afetar a produção de leite.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Pacientes idosos

PUREGON® é medicamento de uso exclusivo para pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a pacientes com idade ≥ 60 anos.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de PUREGON® e citrato de clomifeno pode aumentar a resposta folicular. Após a dessensibilização hipofisária induzida por um agonista do GnRH, pode ser necessária uma dose maior de PUREGON® para produzir uma resposta folicular adequada.

Esse produto não deve ser misturado a outros medicamentos, uma vez que não há estudos de compatibilidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nas distribuidoras e farmácias PUREGON® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Armazenamento pelo paciente: há duas opções: 1) armazenar o produto em geladeira (entre 2 e 8°C), sem congelar; 2) armazenar PUREGON® em ambiente com temperatura máxima de 25°C por um período de até 3 meses. Anote a data em que retirar o produto da geladeira.

Mantenha o frasco-ampola em sua embalagem externa.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da 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.

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente após a perfuração da tampa de borracha do frasco-ampola.

PUREGON® é uma solução límpida e incolor, contida em um frasco-ampola incolor de 3 mL de vidro hidrolítico resistente tipo 1, fechado por uma tampa de borracha de clorobutil.

Não utilize PUREGON® se a solução apresentar partículas ou se não estiver límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Medicamentos não devem ser descartados no lixo caseiro nem na água usada. Essas medidas auxiliarão na proteção do meio ambiente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com PUREGON® deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de problemas de fertilidade.

As injeções iniciais de PUREGON® devem ser aplicadas apenas sob supervisão médica.

Dose para mulheres

Existem grandes variações inter e intraindividuais na resposta dos ovários às gonadotropinas exógenas. Por isso, é impossível estabelecer um esquema de dosagem uniforme. Portanto, o ajuste deve ser feito individualmente dependendo da resposta ovariana. Para isso, é necessário avaliação por ultrassonografia do desenvolvimento folicular. A determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol pode ser útil.

Estudos clínicos comparativos entre PUREGON® e FSH urinário mostraram que PUREGON® é mais eficaz que o FSH urinário em termos de dose total mais baixa e período de tratamento mais curto, necessário para atingir as condições pré-ovulatórias. Portanto, considera-se adequado administrar doses menores de PUREGON® do que a geralmente usada para FSH urinário, não somente para otimizar o desenvolvimento folicular, mas também para reduzir o risco de hiperestimulação ovariana indesejada.

A experiência clínica com PUREGON® é baseada em até três ciclos de tratamento nas duas indicações. A experiência clínica geral em FIV indica que o índice de sucesso terapêutico permanece estável durante as primeiras quatro tentativas e, depois, declina gradualmente.

– Anovulação

Recomenda-se um esquema de tratamento sequencial, geralmente iniciado com a administração diária de 50 UI de PUREGON®. Essa dose inicial deve ser mantida por, no mínimo, sete dias. Se não for detectada resposta dos ovários, a dose diária deve ser aumentada gradualmente até o crescimento folicular e/ou as concentrações plasmáticas de estradiol indicarem resposta farmacodinâmica adequada. Um aumento das concentrações de estradiol de 40 a 100% ao dia é considerado ótimo. A dose diária é, então, mantida até que sejam atingidas as condições de pré-ovulação. As condições pré-ovulatórias são atingidas quando há evidência ultrassonográfica de um folículo dominante de, pelo menos, 18 mm de diâmetro, e/ou quando são atingidas concentrações plasmáticas de estradiol de 300 a 900 picogramas/mL (1000 a 3000 pmol/L). Normalmente são suficientes de 7 a 14 dias de tratamento para atingir esse nível. A administração de PUREGON® é, então, interrompida e pode-se induzir a ovulação, administrando-se gonadotropina coriônica humana (hCG). Se o número de folículos responsivos for muito alto ou se as concentrações de estradiol aumentarem muito rapidamente, por exemplo, mais que o dobro de estradiol ao dia durante dois ou três dias consecutivos, a dose diária deverá ser diminuída.

Como os folículos com mais de 14 mm podem resultar em gestação, múltiplos folículos pré-ovulatórios com mais de 14 mm aumentam o risco de gestação múltipla. Nesse caso, deve-se suspender a hCG e evitar a gestação para impedir gestações múltiplas.

– Hiperestimulação ovariana controlada em programas de reprodução assistida

Vários protocolos de estimulação podem ser empregados. Uma dose inicial de 100 a 225 UI é recomendada pelo menos nos primeiros quatro dias de estimulação. Daí em diante, a dose deve ser ajustada individualmente, baseada na resposta ovariana. Estudos clínicos demonstraram que doses de manutenção variando entre 75 a 375 UI por seis a doze dias são suficientes, embora tratamentos mais longos possam ser necessários.

PUREGON® pode ser usado isoladamente ou em combinação com antagonista ou agonista do GnRH para prevenir a luteinização prematura. Ao utilizar um agonista do GnRH pode ser necessário um tratamento com dose total maior de PUREGON® para atingir uma resposta folicular adequada.

A resposta ovariana é monitorada por avaliação ultrassonográfica. A determinação simultânea de concentrações séricas de estradiol pode ser útil. Quando a avaliação ultrassonográfica indicar a presença de, ao menos, três folículos de 16 a 20 mm, e a resposta de estradiol for boa [concentrações plasmáticas de aproximadamente 300 a 400 picogramas/mL (1000 a 1300 pmol/L) para cada folículo com um diâmetro maior que 18 mm], faz-se a indução da fase final da maturação folicular administrando-se hCG. A captação dos óocitos é realizada após 34 a 35 horas.

Dose para homens

PUREGON® deverá ser administrado na dose de 450 UI/semana, preferencialmente dividida em três doses de 150 UI, associado com hCG. O tratamento com PUREGON® e hCG deve continuar por, pelo menos, 3 a 4 meses antes que qualquer melhora na espermatogênese possa ser esperada. Para avaliar a resposta, a análise de sêmen é recomendada 4 a 6 meses após o início do tratamento. Se um paciente não apresentar resposta após esse período, a terapia combinada poderá ser continuada; a experiência clínica atual indica que o tratamento de até 18 meses ou mais poderá ser necessário para se atingir a espermatogênese.

Não há indicação para o uso de PUREGON® em crianças.

Modo de usar

PUREGON® não deverá ser utilizado caso a solução contenha partículas ou se não estiver límpida. O conteúdo do frasco-ampola deve ser usado imediatamente após a perfuração da tampa de borracha. Descarte qualquer quantidade de solução que tenha sobrado após o uso único.

Para evitar que as injeções sejam dolorosas e minimizar o refluxo no local da injeção, PUREGON® deve ser lentamente administrado por via intramuscular ou subcutânea. O local da injeção subcutânea deve ser alternado para prevenir a ocorrência de lipoatrofia. O volume de solução não utilizado deve ser descartado.

As injeções subcutâneas de PUREGON® podem ser administradas pelo paciente ou seu parceiro(a), desde que as instruções necessárias sejam fornecidas pelo médico. A autoadministração de PUREGON® somente deve ser realizada por pacientes bem motivados, adequadamente treinados e com acesso a aconselhamento especializado.

Instruções de uso

1. Preparação da seringa

Devem ser usadas seringas e agulhas estéreis descartáveis para a administração de PUREGON®. O volume da seringa deve ser o menor possível para que a dose prescrita possa ser administrada com precisão razoável.

PUREGON® solução para injeção é apresentado em frasco-ampola de vidro. Não use a solução se ela contiver partículas ou se não estiver límpida. Primeiramente, remover a tampa externa do frasco-ampola. Adaptar a agulha na seringa e inserir a agulha através da rolha de borracha do frasco-ampola (a). Aspirar a solução na seringa (b) e substituir a agulha por outra apropriada para a injeção (c). Finalmente apontar a agulha da seringa para cima e bater delicadamente com os dedos na seringa para forçar a saída das bolhas de ar. Pressionar o êmbolo até que todo o ar seja expelido e apenas a solução de PUREGON® permaneça na seringa (d).

2. Local da injeção

O melhor local para injeção subcutânea é o abdome, em torno do umbigo (e), onde há pele em excesso e camada de tecido adiposo. O local da injeção deve ser mudado a cada aplicação. É possível aplicar PUREGON® em outras áreas.

3. Preparação da área

Estimular as extremidades nervosas com batidas suaves no local da injeção, para auxiliar a redução do desconforto à penetração da agulha. Lavar as mãos e limpar o local da aplicação com algodão embebido em antisséptico (por exemplo, clorexidina 0,5%) para eliminar qualquer bactéria na superfície. Limpar cerca de 5 cm em torno do ponto de aplicação e deixar o antisséptico secar por pelo menos um minuto antes da administração.

4. Inserção da agulha

Pinçar a pele entre os dedos (polegar e indicador) e com a outra mão inserir a agulha a um ângulo de 90° em relação à superfície da pele (f).

5. Verificação da posição correta da agulha

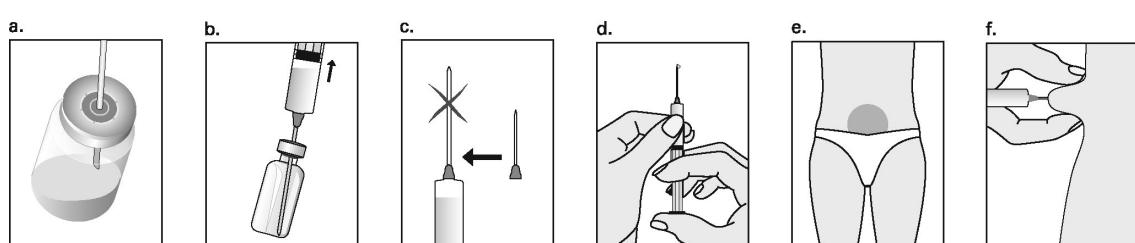
Se a agulha estiver na posição correta, deve haver certa dificuldade ao puxar o êmbolo. Se houver sangue na seringa significa que a agulha penetrou em uma veia ou artéria. Se isso ocorrer, retirar a seringa do local de injeção, cobri-lo com algodão embebido em antisséptico e exercer pressão; o sangramento cessará em 1 a 2 minutos. Não usar essa solução, mas descarte-a. Iniciar novamente pelo item 1, usando uma nova agulha e seringa e um novo frasco-ampola de PUREGON®.

6. Injetando a solução

Pressionar o êmbolo **vagamente** e de forma constante, de modo que a solução seja corretamente injetada e os tecidos da pele não sejam danificados.

7. Retirada da seringa

Retirar rapidamente a seringa e exercer pressão no local de injeção com algodão contendo antisséptico. Massagear suavemente o local – enquanto mantém-se a pressão – para auxiliar a dispersão da solução de PUREGON® e aliviar o desconforto.



Incompatibilidade

Na ausência de estudos de compatibilidade, PUREGON® não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A utilização clínica de PUREGON® tanto por via intramuscular quanto subcutânea pode levar a reações no local da aplicação (3% de todos os pacientes tratados). A maioria dessas reações locais é de natureza leve e transitória. Foram observadas, incomumente, reações de hipersensibilidade generalizada (aproximadamente 0,2% de todos os pacientes tratados com PUREGON®).

Tratamento em mulheres

Durante os estudos clínicos, em aproximadamente 4% das pacientes tratadas com PUREGON®, foram observados sinais e sintomas relacionados com a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Outros efeitos indesejáveis relacionados com essa síndrome incluem dor e/ou congestão pélvica, dor e/ou distensão abdominal, queixas mamárias e aumento ovariano.

A tabela a seguir lista as reações adversas com o PUREGON® relatadas nos estudos clínicos em mulheres, de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios gastrintestinais	Comum	Distensão abdominal Dor abdominal
	Incomum	Desconforto abdominal Constipação Diarreia Náusea
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Comum	Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) Dor pélvica
	Incomum	Queixas mamárias ¹ Metrorragia Cistos ovarianos Aumento do volume ovariano Torção ovariana Aumento do volume uterino Sangramento vaginal
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Reação no local de injeção ²
	Incomum	Reação de hipersensibilidade generalizada ³

1. Queixas mamárias incluem: sensibilidade, dor e/ou ingurgitamento e dor nos mamilos.

2. Reações no local da injeção incluem: hematoma, dor, vermelhidão, inchaço e coceira.

3. Reação de hipersensibilidade generalizada inclue: eritema, urticária, exantema e prurido.

Adicionalmente, gravidez ectópica, aborto e gestação múltipla foram reportados. Estas reações são consideradas relacionadas as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) ou gravidez subsequente.

Em casos raros, tromboembolismo foi associado ao tratamento com PUREGON®/hCG, assim como com outras gonadotropinas.

Tratamento em homens

A tabela abaixo lista as reações adversas com PUREGON® relatadas nos estudos clínicos em homens (30 pacientes avaliados), de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Classe de sistema de órgãos	Frequência ¹	Reações Adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios na pele e nos tecidos subcutâneos	Comum	Acne Erupção cutânea
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Comum	Cisto do epidídimo Ginecomastia
Distúrbios em geral e condições no local da administração	Comum	Endurecimento no local de injeção

1. Reações adversas que são relatadas somente uma vez são listadas como comum pois um único relato eleva a frequência acima de 1%.

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

10. SUPERDOSE

Não existem dados sobre a toxicidade aguda de PUREGON® em seres humanos, mas foi demonstrado que a toxicidade aguda de PUREGON® e de preparações com gonadotropina urinária, em estudos em animais é muito baixa. Uma dose muito alta de FSH pode conduzir à hiperestimulação dos ovários (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hiperestimulação ovariana indesejada”).

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

MS 1.0171.0081

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Fabricado e embalado por: N. V. Organon, Oss, Holanda

Importado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

S-CCDS-MK8328-SOI-082013a

BU 05_puregon_vial_VPS

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough

0800-7042590

centralderelacionamento@spcorp.com



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-----	-----	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/05/2014	0374371/14-3	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	10/06/2014	<u>Bula profissional</u> Composição 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP e VPS	50 UI e 100 UI
24/03/2014	0229630/14-6	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	07/05/2009	334055/09-4	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de local de fabricação do produto terminado	10/10/2011	Dizeres legais	VP e VPS	50 UI e 100UI
-----	-----	-----	26/07/2010	637161/10-2	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	09/09/2010	<u>Bula profissional</u> - Composição 1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	50 UI e 100UI
-----	-----	-----	24/02/2010	148976/10-3	10271 – PRODUTO BIOLÓGICO– Notificação da Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	17/03/2010	Adequação à RDC 47/2009 em forma e conteúdo	VP e VPS	50 UI e 100 UI

PUREGON®
(betafoltropina)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
(em carpule)

300 UI e 600 UI

PUREGON®
betafoltropina**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável. Embalagem com:

- uma dose de 300 UI de betafoltropina + 6 agulhas para injeção.
- uma dose de 600 UI de betafoltropina + 6 agulhas para injeção.

A solução é acondicionada em carpules a serem utilizadas com uma caneta injetora PUREGON PEN®.

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

A solução para injeção contém a substância ativa betafoltropina, produzida por engenharia genética da linhagem de células ovarianas de hamster chinês, na concentração de 833 UI por mL de solução aquosa. Essa concentração corresponde a 83,3 mcg de proteína/mL (bioatividade específica in vivo igual a aproximadamente 10.000 UI FSH/mg de proteína).

PUREGON® 300 UI:

Cada carpule contém 400 UI (300 UI utilizáveis) de betafoltropina.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 20, álcool benzílico, metionina, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

PUREGON® 600 UI:

Cada carpule contém 700 UI (600 UI utilizáveis) de betafoltropina.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 20, álcool benzílico, metionina, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Em mulheres**

PUREGON® é indicado para o tratamento da infertilidade feminina nas seguintes situações clínicas:

- Anovulação (incluindo síndrome de ovários policísticos) em mulheres que se mostraram não responsivas ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos em programas de reprodução assistida [por exemplo, fertilização in vitro/transferência de embriões (FIV/TE), transferência intratubária de gametas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI)].

Em homens

- Espermatogênese deficiente devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Mulheres**

A eficácia de PUREGON® foi estabelecida em quatro estudos clínicos controlados [três estudos para Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) e um estudo para a Indução da Ovulação], três dos quais estão descritos a seguir. Nesses estudos comparativos, não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento nos resultados do estudo.

Técnica de Reprodução Assistida (TRA):

PUREGON® foi avaliado em um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, com grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37608) em 981 mulheres inférteis tratadas durante um ciclo para fertilização in vitro com PUREGON® ou urofoltropina após a supressão hipofisária com um agonista do GnRH. Os resultados com PUREGON® são resumidos na tabela a seguir.

Resultados de um estudo de eficácia e segurança, randomizado, cego, com grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37608) de PUREGON® em mulheres inférteis tratadas para fertilização in vitro após a supressão hipofisária com agonista de GnRH*

Parâmetro	PUREGON® (n=585)
Quantidade total de óócitos recuperados	10,9
Taxa de gravidez [†] por tentativa [‡]	22,2%
Taxa de gravidez [†] por transferência ^{‡, §}	26,0%

* Todos os valores são médias.

† Foi considerada gravidez com feto único ou múltipla gestação quando confirmada pelo investigador após, no mínimo 12 semanas da transferência de embriões (TE).

‡ O estudo não tinha poder para demonstrar esses pontos de avaliação (endpoints) secundários.

§ Transferências foram limitadas a um máximo de três embriões.

PUREGON® foi também avaliado em um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, grupo comparativo, monocêntrico (estudo nº. 37604) em 89 mulheres inférteis tratadas com PUREGON® ou menotropinas para fertilização in vitro, sem supressão hipofisária com agonista do GnRH. Os resultados com PUREGON® são resumidos na tabela a seguir.

Resultados de um estudo de eficácia e segurança, randomizado, cego, com grupo comparativo, monocêntrico (estudo nº. 37604) de PUREGON® em mulheres inférteis tratadas para fertilização in vitro sem supressão hipofisária*

Parâmetro	PUREGON® (n=54)

Quantidade total de óocitos recuperados	9,9
Taxa de gravidez [†] por tentativa [‡]	22,2%
Taxa de gravidez [†] por transferência ^{‡, §}	30,8%

* Todos os valores são médias.

† Foi considerada gravidez com feto único ou múltipla gestação quando confirmada pelo investigador após, no mínimo 12 semanas da transferência de embriões (TE).

‡ O estudo não tinha poder para demonstrar esses pontos de avaliação (endpoints) secundários.

§ Transferências foram limitadas a um máximo de três embriões.

Indução da ovulação:

Resultados de um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, com grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37609) de PUREGON® em 172 mulheres com anovulação crônica, que falharam em ovular e/ou conceber durante tratamento com citrato de clomifeno são resumidos nas duas tabelas apresentadas abaixo.

Taxas cumulativas de ovulação (estudo nº. 37609)

Ciclo	PUREGON® (n=105)
Primeiro ciclo de tratamento	72%
Segundo ciclo de tratamento	82%
Terceiro ciclo de tratamento	85%

† Taxas cumulativas de gravidez* (estudo nº. 37609)

Ciclo	PUREGON® (n=105)
Primeiro ciclo de tratamento	14%
Segundo ciclo de tratamento	19%
Terceiro ciclo de tratamento	23%

* Todas as gestações foram confirmadas após, no mínimo, 12 semanas após a injeção de hCG.

† O estudo não tinha o poder para demonstrar esse resultado.

Homens

A segurança e eficácia PUREGON® administrado por injeção subcutânea concomitantemente com gonadotropina coriônica humana (hCG) foram examinadas em um estudo clínico (estudo nº. 37618) para indução de espermogênese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico. O estudo comparou efeitos de dois esquemas de dosagem diferentes de PUREGON®/hCG sobre parâmetros do sêmen, concentrações séricas do hormônio folículo estimulante (FSH) e hCG, e avaliou a tolerância local da via de administração subcutânea (SC) de PUREGON® e hCG. O estudo multicêntrico envolveu uma fase de pré-tratamento de dezesseis semanas com hCG em uma dosagem de 1.500 UI, duas vezes por semana para normalizar as concentrações séricas de testosterona. Em caso de resposta insuficiente após oito semanas de tratamento (concentrações de testosterona ainda abaixo da variação de tolerância inferior), a dose pode ser aumentada para 3.000 UI duas vezes por semana. Essa fase foi seguida por um período de tratamento de 48 semanas. Os pacientes que ainda eram azoospermicos após a fase de pré-tratamento foram randomizados para receber 225 UI de PUREGON® juntamente com 1.500 UI de hCG duas vezes por semana ou 150 UI de PUREGON® três vezes por semana juntamente com 1.500 UI de hCG duas vezes por semana. Os pacientes que necessitaram de 3.000 UI de hCG duas vezes por semana na fase de pré-tratamento continuaram nessa dosagem durante a fase de tratamento. A média etária dos pacientes no grupo que recebeu três injeções semanais de PUREGON® foi 30,7 (faixa de 18 a 47) anos. No grupo que recebeu duas injeções semanais de PUREGON®, a média etária foi de 30,1 (faixa de 19 a 40) anos. No início de estudo, os volumes médios de testículo esquerdo e direito foram de $4,61 \pm 2,94$ mL e $4,57 \pm 3,00$ mL, respectivamente no grupo que recebeu três injeções semanais de PUREGON®. Para o grupo que recebeu duas injeções semanais de PUREGON®, os volumes médios de testículo esquerdo e direito foram de $6,54 \pm 2,45$ mL e $7,21 \pm 2,94$ mL, respectivamente, no início de estudo. O ponto primário de avaliação da eficácia (endpoint) foi a percentagem de pacientes com densidade espermática média de $\geq 1 \times 10^6$ /mL em suas últimas duas avaliações do tratamento. Os resultados do tratamento nos 30 homens inscritos na fase de tratamento são resumidos na tabela a seguir.

Número de homens recebendo PUREGON® que atingiram densidade espermática média de $\geq 10^6$ /mL nas suas últimas duas avaliações do tratamento (estudo nº. 37618)

	PUREGON® 150 UI três vezes por semana (n=15)		PUREGON® 225 UI duas vezes por semana (n=15)		Geral (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Densidade espermática de $\geq 10^6$ /mL						
Sim	6	40	7	47	13	43
Não	9	60	8	53	17	57

Em pacientes que apresentaram concentração de esperma de, no mínimo, 10^6 por mL, esta foi atingida em um tempo médio de 165 dias após iniciar o PUREGON®, variando de 25 a 327 dias. Para o grupo de dose de 150 UI, o tempo médio para atingir concentração de esperma de, no mínimo, 10^6 por mL foi de 186 dias, variando de 25 a 327 dias. O tempo médio antes desta ter sido atingida no grupo de dose de 225 UI foi de 141 dias, variando de 43 a 204 dias. Nenhum dado de gravidez foi coletado durante o estudo.

Referências bibliográficas:

1. Estudo nº. 37608 - realizado em mulheres inférteis tratadas com PUREGON® e agonista do GnRH para realizar fertilização in vitro.
2. Estudo nº. 37604 - realizado em mulheres inférteis tratadas com PUREGON®, sem supressão hipofisária com análogo do GnRH, para realizar fertilização in vitro.
3. Estudo nº. 37609 – realizado em mulheres com anovulação crônica, tratadas previamente, sem resposta, com citrato de clomifeno.
4. Estudo nº. 37618 – realizado em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: gonadotropinas; código ATC: G03G A06.

PUREGON® contém FSH (hormônio folículo estimulante) recombinante (FSHr) produzido pela técnica de DNA recombinante, usando-se uma linhagem de células de ovário de hamster chinês transfetada com subunidades de genes de FSH humano. A sequência primária de aminoácidos é idêntica à do FSH humano natural. Existem pequenas diferenças na estrutura da cadeia de carboidratos.

O FSH é indispensável para o crescimento e maturação folicular normais e para a produção de esteroides gonadais. Na mulher, a quantidade de FSH é determinante para o início e duração do desenvolvimento folicular e, consequentemente, para o tempo de amadurecimento e número de folículos que atingem a maturidade. Portanto, PUREGON® pode ser utilizado para estimular o desenvolvimento folicular e a produção de esteroides em casos selecionados de alterações da função gonadal. Além disso, PUREGON® pode ser utilizado para promover o desenvolvimento folicular múltiplo em programas de reprodução assistida [por exemplo, fertilização in vitro/transferência de embriões (FIV/TE), transferência intratubária de gametas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)]. O tratamento com PUREGON® é, geralmente, seguido pela administração de gonadotropina coriônica humana (hCG) para induzir a fase final da maturação folicular, retomada da meiose e ruptura do folículo.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intramuscular ou subcutânea de PUREGON®, as concentrações máximas de FSH são alcançadas em aproximadamente 12 horas. Após administração intramuscular de PUREGON®, as concentrações máximas de FSH são mais elevadas e atingidas mais precocemente em homens do que em mulheres. Por causa da liberação prolongada a partir do local de administração e da meia-vida de eliminação de aproximadamente 40 horas (variando de 12 a 70 horas), as concentrações de FSH permanecem elevados durante 24 a 48 horas. Devido à meia-vida de eliminação relativamente longa, após a administração repetida da mesma dose, as concentrações de FSH no plasma são aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes maiores do que após a administração única. Esse aumento permite que sejam alcançadas concentrações terapêuticas de FSH.

Não existem diferenças farmacocinéticas significativas entre a administração subcutânea e intramuscular de PUREGON®. Ambas têm biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 77%. O FSH recombinante é bioquimicamente muito similar ao FSH urinário humano e é distribuído, metabolizado e excretado pelas mesmas vias.

Dados de segurança pré-clínicos

A administração de dose única de PUREGON® em ratos não induziu efeitos toxicológicos significativos. Em estudos de dose repetida em ratos (duas semanas) e cães (13 semanas) com até 100 vezes a dose terapêutica máxima humana, PUREGON® não induziu efeitos toxicológicos significativos. PUREGON® não apresentou potencial mutagênico no teste de Ames e em teste de aberração cromossômica in vitro com linfócitos humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

Em mulheres e homens:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- Tumores de ovário, mama, útero, testículos, hipófise ou hipotálamo.
- Insuficiência gonadal primária.

Adicionalmente para mulheres:

- Sangramento vaginal de causa indeterminada.
- Cistos ovarianos ou ovários aumentados, não relacionados com síndrome de ovários policísticos.
- Malformações dos órgãos reprodutivos incompatíveis com a gravidez.
- Miomas uterinos incompatíveis com a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- PUREGON® pode conter traços de estreptomicina e/ou neomicina. Esses antibióticos podem causar reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis.
- Antes de iniciar o tratamento, a infertilidade do casal deve ser avaliada conforme o caso. Em especial, os pacientes devem ser avaliados para hipotireoidismo, insuficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores de hipófise ou hipotálamo e deve ser oferecido tratamento específico apropriado.

Em mulheres:

- Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO) é uma situação clínica distinta do aumento ovariano descomplicado. Os sinais e sintomas clínicos da SHEO de leve a moderada são dor abdominal, náuseas, diarreia e aumento de leve a moderado dos ovários e cistos ovarianos. SHEO grave pode representar risco à vida. Sinais e sintomas clínicos de SHEO grave são cistos ovarianos grandes, dor abdominal aguda, ascite, derrame pleural, hidrotórax, dispneia, oligúria, anormalidades hematológicas e ganho de peso. Em raras situações, pode ocorrer tromboembolismo venoso ou arterial em associação com a SHEO. Anormalidades transitórias nos testes de função hepática sugestivas de disfunção hepática, com ou sem alterações morfológicas na biópsia hepática, foram relatadas em associação com SHEO.

SHEO pode ser causada pela administração de gonadotropina coriônica humana (hCG) e por gravidez (hCG endógeno). SHEO precoce geralmente ocorre dentro de dez dias após administração de hCG e pode estar associada com uma resposta excessiva ovariana a estimulação de gonadotropina. SHEO tardia ocorre depois de 10 dias após administração de hCG, como uma consequência da alteração hormonal por gravidez. Devido ao risco de desenvolvimento de SHEO, as pacientes devem ser monitoradas por, pelo menos, duas semanas após administração de hCG.

Mulheres com fatores de risco conhecidos para uma resposta ovariana alta podem ser, especialmente, tendenciosas a desenvolver SHEO durante ou após o tratamento com PUREGON®. Para mulheres em seu primeiro ciclo de estimulação ovariana, para as quais os fatores de risco são apenas parcialmente conhecidos, é recomendada observação rigorosa para sinais e sintomas precoces da SHEO.

Para reduzir o risco de SHEO deve ser realizada avaliação ultrassonográfica de desenvolvimento folicular antes do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento. A determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol também pode ser útil. Em Técnica de Reprodução Assistida (TRA) há um aumento do risco de SHEO com 18 ou mais folículos de 11 mm de diâmetro ou maior. Quando houver 30 ou mais folículos no total, é recomendado suspender a administração de hCG.

Dependendo da resposta ovariana, as seguintes medidas devem ser consideradas para reduzir o risco de SHEO:

- conter a estimulação futura com gonadotropina, no máximo, por três dias (coasting);
- suspender hCG e cancelar o ciclo de tratamento;
- administrar uma dose menor que 10.000 UI de hCG urinário para o acionamento da fase final de maturação do óócio, por exemplo, 5.000 UI de hCG urinário ou 250 mcg de hCG recombinante (que é equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinário);
- cancelar a transferência de embrião fresco e criopreservar embriões;
- evitar administração de hCG para suporte da fase lútea.

Se desenvolver SHEO, um gerenciamento padrão e apropriado da SHEO deve ser implementado e seguido.

- Torção ovariana tem sido relatada após o tratamento com gonadotropinas, incluindo PUREGON®. Torção ovariana pode estar associado com outros fatores de risco tais como SHEO, gravidez, cirurgia abdominal anterior, histórico de torção ovariana, cisto ovariano anterior ou atual e ovários policísticos. Dano ao ovário devido ao reduzido suprimento sanguíneo pode ser limitado pelo diagnóstico precoce e distorção imediata.
- Eventos tromboembólicos, separado e em associação com SHEO, foram relatados após tratamento com gonadotropinas, incluindo PUREGON®. Trombose intravascular, que pode ser originária de vasos arteriais ou venosos, pode resultar na redução do fluxo sanguíneo para órgãos vitais ou extremidades. Em mulheres que apresentam fatores de risco para eventos tromboembólicos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave ou trombofilia, o tratamento com gonadotropinas, incluindo PUREGON®, pode aumentar ainda mais esse risco. Nessas mulheres, o benefício da administração de gonadotropina, incluindo PUREGON®, deve ser avaliado ante os riscos. Deve-se notar, entretanto, que a gravidez por si só também leva ao aumento do risco de trombose.
- Gestações e nascimentos múltiplos foram relatados para todos os tratamentos com gonadotropinas, incluindo PUREGON®. As gestações múltiplas, especialmente de alta ordem, implicam em um aumento do risco de efeitos adversos maternos (gravidez e complicações no parto) e perinatais (baixo peso ao nascer). Para mulheres com anovulação submetidas a indução da ovulação, o monitoramento de desenvolvimento folicular com ultrassonografia transvaginal é importante para minimizar o risco de gestação multifetal. A determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol pode ser útil. As pacientes deverão ser informadas sobre os riscos potenciais de nascimentos múltiplos antes do início do tratamento.
- Em mulheres submetidas à Técnica de Reprodução Assistida (TRA), o risco de gestação múltipla é relacionado principalmente ao número de embriões transferidos. Quando usado por um ciclo de indução da ovulação, ajuste(s) apropriado(s) da dose de FSH deve prevenir o desenvolvimento de folículos múltiplos.
- Mulheres inférteis submetidas a TRA têm um aumento na incidência de gravidez ectópica. Portanto, é importante a realização de exame ultrassonográfico precoce para confirmar se a gravidez é intrauterina.
- A incidência de malformações congênitas após TRA pode ser levemente maior do que após concepções espontâneas. Acredita-se que essa incidência um pouco aumentada se deva às diferenças nas características dos pais (por exemplo, idade da mãe, características do esperma) e à maior incidência de gestações múltiplas após a TRA. Não há indicações de que o uso de gonadotropinas durante a TRA esteja associado ao aumento do risco de malformações congênitas.
- Há relatos de neoplasmas de ovário e de outros do sistema reprodutor, tanto benigno como maligno, em mulheres que foram submetidas a vários regimes de tratamento para infertilidade. Não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta ou não o risco desses tumores em mulheres inférteis.
- Condições médicas que contraindiquem gravidez devem ser avaliadas antes do início do tratamento com PUREGON®.

Em homens:

- Concentrações elevadas de FSH endógeno nos homens são indicativas de insuficiência testicular primária. Esses pacientes não respondem à terapia com PUREGON®/hCG.

Gravidez e lactação

Gravidez:

O uso de PUREGON® é contraindicado durante a gestação. No caso de exposição inadvertida durante a gestação, os dados clínicos não são suficientes para excluir efeito teratogênico do FSH recombinante.

Lactação:

Não há informações disponíveis de estudos clínicos ou em animais de excreção de betafoltropina no leite. É pouco provável que a betafoltropina seja excretada no leite humano devido ao seu alto peso molecular. Se betafoltropina fosse excretada no leite humano, seria degradada no trato gastrintestinal da criança. A betafoltropina pode afetar a produção de leite.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Pacientes idosos

PUREGON® é medicamento de uso exclusivo para pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a pacientes com idade ≥ 60 anos.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de PUREGON® e citrato de clomifeno pode aumentar a resposta folicular. Após a dessensibilização hipofisária induzida por um agonista do GnRH, pode ser necessária uma dose maior de PUREGON® para produzir uma resposta folicular adequada.

Esse produto não deve ser misturado a outros medicamentos, uma vez que não há estudos de compatibilidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nas distribuidoras e farmácias PUREGON® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Armazenamento pelo paciente: há duas opções: 1) armazenar o produto em geladeira (entre 2 e 8°C), sem congelar; 2) armazenar PUREGON® em ambiente com temperatura máxima de 25°C por um período de até 3 meses. Anote a data em que retirar o produto da geladeira.

Mantenha a carpule em sua embalagem externa.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da 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.

Depois que a camada interna de borracha da carpule for perfurada com uma agulha, o produto pode ser utilizado no máximo por 28 dias. Coloque a data do primeiro uso da carpule no cartão de registro conforme "Instruções de Uso de PUREGON PEN®".

Após aberto, este medicamento pode ser utilizado em até 28 dias.

A solução de PUREGON® é límpida e incolor. Em carpules, se destina ao uso com uma caneta injetora PUREGON PEN®.

Não use PUREGON® se você notar que a solução contém partículas ou se não estiver límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte as agulhas imediatamente após a injeção.

Descarte as carpules usadas (incluindo o volume restante) após a última injeção do ciclo de tratamento.

PUREGON® solução em carpules não pode ser misturado com outros medicamentos nas carpules. As carpules vazias não podem ser recarregadas.

Medicamentos não devem ser descartados no lixo caseiro nem na água usada. Essas medidas auxiliarão na proteção do meio ambiente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento com PUREGON® deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de problemas de fertilidade.

As injeções iniciais de PUREGON® devem ser aplicadas apenas sob supervisão médica.

Ao utilizar a caneta injetora deve-se ter em mente que este é um instrumento de precisão que libera exatamente a dose para a qual foi ajustado. Foi demonstrado que em média uma quantidade 18% maior de FSH é administrada com a caneta em comparação com a seringa convencional. Isso pode ser de particular relevância quando se alterna entre PUREGON PEN® e a seringa convencional em um mesmo ciclo de tratamento. Especialmente quando se muda da seringa para a caneta, podem ser necessários pequenos ajustes de dose para evitar que seja administrada dose muito alta.

Dose para mulheres

Existem grandes variações inter e intraindividuais na resposta dos ovários às gonadotropinas exógenas. Por isso, é impossível estabelecer um esquema de dosagem uniforme. Portanto, o ajuste deve ser feito individualmente dependendo da resposta ovariana. Para isso, é necessário avaliação por ultrassonografia do desenvolvimento folicular. A determinação simultânea das concentrações plasmáticas de estradiol pode ser útil.

Estudos clínicos comparativos entre PUREGON® e FSH urinário mostraram que PUREGON® é mais eficaz que o FSH urinário em termos de dose total mais baixa e período de tratamento mais curto, necessário para atingir as condições pré-ovulatórias. Portanto, considera-se adequado administrar doses menores de PUREGON® do que a geralmente usada para FSH urinário, não somente para otimizar o desenvolvimento folicular, mas também para reduzir o risco de hiperestimulação ovariana indesejada.

A experiência clínica com PUREGON® é baseada em até três ciclos de tratamento nas duas indicações. A experiência clínica geral em FIV indica que o índice de sucesso terapêutico permanece estável durante as primeiras quatro tentativas e, depois, declina gradualmente.

- Anovulação

Recomenda-se um esquema de tratamento sequencial, geralmente iniciado com a administração diária de 50 UI de PUREGON®. Essa dose inicial deve ser mantida por, no mínimo, sete dias. Se não for detectada resposta dos ovários, a dose diária deve ser aumentada gradualmente até o crescimento folicular e/ou as concentrações plasmáticas de estradiol indicarem resposta farmacodinâmica adequada. Um aumento das concentrações de estradiol de 40 a 100% ao dia é considerado ótimo. A dose diária é, então, mantida até que sejam atingidas as condições de pré-ovulação. As condições pré-ovulatórias são atingidas quando há evidência ultrassonográfica de um folículo dominante de, pelo menos, 18 mm de diâmetro e/ou quando são atingidas concentrações plasmáticas de estradiol de 300 a 900 picogramas/mL (1000 a 3000 pmol/L). Normalmente são suficientes de 7 a 14 dias de tratamento para atingir esse nível. A administração de PUREGON® é, então, interrompida e pode-se induzir a ovulação, administrando-se gonadotropina coriônica humana (hCG). Se o número de folículos responsivos for muito alto ou se as concentrações de estradiol aumentarem muito rapidamente, por exemplo, mais que o dobro de estradiol ao dia durante dois ou três dias consecutivos, a dose diária deverá ser diminuída.

Como os folículos com mais de 14 mm podem resultar em gestação, múltiplos folículos pré-ovulatórios com mais de 14 mm aumentam o risco de gestação múltipla. Nesse caso, deve-se suspender a hCG e evitar a gestação para impedir gestações múltiplas.

- Hiperestimulação ovariana controlada em programas de reprodução assistida

Vários protocolos de estimulação podem ser empregados. Uma dose inicial de 100 a 225 UI é recomendada pelo menos nos primeiros quatro dias de estimulação. Daí em diante, a dose deve ser ajustada individualmente, baseada na resposta ovariana. Estudos clínicos demonstraram que doses de manutenção variando entre 75 a 375 UI por seis a doze dias são suficientes, embora tratamentos mais longos possam ser necessários.

PUREGON® pode ser usado isoladamente ou em combinação com antagonista ou agonista do GnRH para prevenir a luteinização prematura. Ao utilizar um agonista do GnRH pode ser necessário um tratamento com dose total maior de PUREGON® para atingir uma resposta folicular adequada.

A resposta ovariana é monitorada por avaliação ultrassonográfica. A determinação simultânea de concentrações séricas de estradiol pode ser útil. Quando a avaliação ultrassonográfica indicar a presença de, ao menos, três folículos de 16 a 20 mm, e a resposta de estradiol for boa [concentrações plasmáticas de aproximadamente 300 a 400 picogramas/mL (1000 a 1300 pmol/L) para cada folículo com um diâmetro maior que 18 mm], faz-se a indução da fase final da maturação folicular administrando-se hCG. A captação dos óócitos é realizada após 34 a 35 horas.

Dose para homens

PUREGON® deverá ser administrado na dose de 450 UI/semana, preferencialmente dividida em três doses de 150 UI, associado com hCG. O tratamento com PUREGON® e hCG deve continuar por, pelo menos, 3 a 4 meses antes que qualquer melhora na espermatogênese possa ser esperada. Para avaliar a resposta, a análise de sêmen é recomendada 4 a 6 meses após o início do tratamento. Se um paciente não apresentar resposta após esse período, a terapia combinada poderá ser continuada; a experiência clínica atual indica que o tratamento de até 18 meses ou mais poderá ser necessário para se atingir a espermatogênese.

Não há indicação para o uso de PUREGON® em crianças.

Modo de usar

PUREGON® solução injetável em carpules foi desenvolvido para ser utilizado em conjunto com a caneta injetora PUREGON PEN® e deve ser administrado por via subcutânea. As instruções de uso da caneta devem ser seguidas cuidadosamente.

O local de aplicação da injeção deve ser alternado para evitar lipoatrofia.

Utilizando a caneta injetora, a injeção de PUREGON® pode ser feita pelo paciente ou seu parceiro(a), desde que as instruções necessárias sejam fornecidas pelo médico. A autoadministração de PUREGON® somente deve ser realizada por pacientes bem motivados, adequadamente treinados e com acesso a aconselhamento especializado.

PUREGON® carpules não deverá ser utilizado caso a solução contenha partículas ou não estiver límpida. Se houver bolhas de ar na carpule, elas devem ser eliminadas antes da injeção (vide Instruções de Uso de PUREGON PEN®).

Descartar as agulhas usadas imediatamente após a injeção.

Descartar as carpules (incluindo o volume restante de solução não utilizável) após a última injeção do ciclo de tratamento. As carpules vazias não podem ser recarregadas. Nenhum outro fármaco deverá ser misturado à carpule de PUREGON® solução.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A utilização clínica de PUREGON® tanto por via intramuscular quanto subcutânea pode levar a reações no local da aplicação (3% de todos os pacientes tratados). A maioria dessas reações locais é de natureza leve e transitória. Foram observadas, incomumente, reações de hipersensibilidade generalizada (aproximadamente 0,2% de todos os pacientes tratados com PUREGON®).

Tratamento em mulheres

Durante os estudos clínicos, em aproximadamente 4% das pacientes tratadas com PUREGON®, foram observados sinais e sintomas relacionados com a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Outros efeitos indesejáveis relacionados com essa síndrome incluem: dor e/ou congestão pélvica, dor e/ou distensão abdominal, queixas mamárias e aumento ovariano.

A tabela a seguir lista as reações adversas com o PUREGON® relatadas nos estudos clínicos em mulheres, de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ a < 1/10), incomum ($\geq 1/1.000$ a < 1/100).

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios gastrintestinais	Comum	Distensão abdominal Dor abdominal
	Incomum	Desconforto abdominal Constipação Diarreia Náusea
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Comum	Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) Dor pélvica
	Incomum	Queixas mamárias ¹ Metrorragia Cistos ovarianos Aumento do volume ovariano Torção ovariana Aumento do volume uterino Sangramento vaginal
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Reação no local de injeção ²
	Incomum	Reação de hipersensibilidade generalizada ³

1. Queixas mamárias incluem: sensibilidade, dor e/ou ingurgitamento e dor nos mamilos.

2. Reações no local da injeção incluem: hematoma, dor, vermelhidão, inchaço e coceira.

3. Reação de hipersensibilidade generalizada inclue: eritema, urticária, exantema e prurido.

Adicionalmente, gravidez ectópica, aborto e gestação múltipla foram reportados. Estas reações são consideradas relacionadas as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) ou gravidez subsequente.

Em casos raros, tromboembolismo foi associado ao tratamento com PUREGON®/hCG, assim como com outras gonadotropinas.

Tratamento em homens

A tabela abaixo lista as reações adversas com PUREGON® relatadas nos estudos clínicos em homens (30 pacientes avaliados), de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ a < 1/10).

Classe de sistema de órgãos	Frequência ¹	Reações Adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios na pele e nos tecidos subcutâneos	Comum	Acne Erupção cutânea
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Comum	Cisto do epidídimo Ginecomastia

Distúrbios em geral e condições no local da administração	Comum	Endurecimento no local de injeção
---	-------	-----------------------------------

1. Reações adversas que são relatadas somente uma vez são listadas como comum pois um único relato eleva a frequência acima de 1%.

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

10. SUPERDOSE

Não existem dados sobre a toxicidade aguda de PUREGON® em seres humanos, mas foi demonstrado que a toxicidade aguda de PUREGON® e de preparações com gonadotropina urinária, em estudos em animais é muito baixa. Uma dose muito alta de FSH pode conduzir à hiperestimulação dos ovários (SHEO) (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hiperestimulação ovariana indesejada”).

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

MS 1.0171.0081

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Alemanha

Embalado por: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161 – Sousas, Campinas/SP

Importado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

S-CCDS-MK8328-SOI-082013a

BU 06_puregon carpule_VPS

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough

0800-7042590

centralderelacionamento@spcorp.com



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-----	-----	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/05/2014	0374371/14-3	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	10/06/2014	<u>Bula profissional</u> Composição 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP e VPS	300 UI e 600 UI
24/03/2014	0229630/14-6	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	10/12/2012	1000899/12-3	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária	10/12/2012	Dizeres legais	VP e VPS	300 UI e 600 UI
-----	-----	-----	26/07/2010	637161/10-2	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	09/09/2010	<u>Bula profissional</u> - Composição 1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	300 UI e 600 UI
-----	-----	-----	24/02/2010	148976/10-3	10271 – PRODUTO BIOLÓGICO– Notificação da Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	17/03/2010	Adequação à RDC 47/2009 em forma e conteúdo	VP e VPS	300 UI e 600 UI