

PUREGON®
betafolitropina**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**

Cada frasco-ampola contém:

betafolitropina..... 50 ou 100 UI

Veículo (sacarose, citrato de sódio, L-metionina, polissorbato, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injeção) q.s.p.
..... 0,5 mL

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).

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

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

- Anovulação (inclusive doença policística ovariana), 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) e transferência intratubária de gametas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI)].

Em homens

PUREGON é indicado para o tratamento da 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 abaixo. 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, de grupo comparativo, multicêntrico (estudo nº. 37608) em 981 mulheres inférteis, tratadas durante um ciclo com fertilização in vitro com PUREGON ou urofollitropina após a supressão hipofisária com um agonista de GnRH. Os resultados com PUREGON são resumidos na tabela abaixo:

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

Parâmetro	PUREGON (n=585)
Quantidade total de oócitos 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 limitados 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 a fertilização in vitro com PUREGON ou menotropinas sem supressão hipofisária com agonista de GnRH. Os resultados com PUREGON são resumidos na tabela abaixo.

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

Parâmetro	PUREGON (n=54)
Quantidade total de oócitos 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 limitados a um máximo de três embriões.

Indução da ovulação:

Resultados de um estudo de segurança e eficácia, randomizado, cego, de 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 2 tabelas apresentadas abaixo.

Taxas cumulativas de ovulação (estudo 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 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 PREGNYL (gonadotropina coriônica para injeção, USP) foram examinadas em um estudo clínico (estudo 37618) para indução de espermatogênese em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico. O estudo comparou efeitos de dois esquemas de dosagem diferentes de PUREGON/PREGNYL sobre parâmetros do sêmen, níveis séricos do hormônio folículo estimulante (FSH) e gonadotropina coriônica humana (hCG), e avaliou a tolerância local da via de administração subcutânea (SC) de PUREGON e PREGNYL. O estudo multicêntrico envolveu uma fase de pré-tratamento de dezesseis semanas com PREGNYL em uma dosagem de 1500 UI, duas vezes por semana para normalizar os níveis séricos de testosterona. Em caso de resposta insuficiente após oito semanas de tratamento (níveis de testosterona ainda abaixo da variação de tolerância inferior), a dose pôde 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 1500 UI de PREGNYL, duas vezes por semana ou 150 UI de PUREGON, três vezes por semana, juntamente com 1500 UI de PREGNYL duas vezes por semana. Os pacientes que necessitaram de 3000 UI de PREGNYL 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 do 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 ± 2,94 mL e 4,57 ± 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 ± 2,45 mL e 7,21 ± 2,94 mL, respectivamente, no início de estudo. O ponto primário de avaliação da eficácia (endpoint) foi a percentagem de pacientes com densidade média de esperma 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 abaixo.

Número de homens recebendo PUREGON que atingiram densidade média de esperma de $\geq 10^6$ /mL nas suas últimas duas avaliações do tratamento (estudo 37618)

	PUREGON 150 UI três vezes por semana (n=15)		PUREGON 225 UI, duas vezes por semana (n=15)		Geral (n=30)	
Densidade de esperma de $\geq 10^6$ /mL	n	%	n	%	n	%
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 fertilização in vitro após a supressão hipofisária com agonista de GnRH.
2. Estudo nº. 37604 - realizado em mulheres inférteis tratadas com fertilização in vitro sem supressão hipofisária.
3. Estudo nº. 37609 - realizado em mulheres com anovulação crônica, tratadas 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 (FSHrec) produzido pela técnica de DNA recombinante, usando-se uma linhagem de células de ovário de Hamster chinês transfectada com subunidades de genes de FSH humano. A sequência principal 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. Em homens com deficiência de FSH, PUREGON deverá ser utilizado em associação com hCG por pelo menos 4 meses para estimular a espermatogênese.

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), os níveis de FSH permanecem elevados durante 24-48 horas. Devido à meia-vida de eliminação relativamente longa, após a administração repetida da mesma dose, as concentrações de FSH no plasma são aproximadamente 1,5-2,5 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 (2 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. CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento é contra-indicado para uso por pessoas com:

- Alergia (hipersensibilidade) à betafolitropina ou a quaisquer dos excipientes.
- Tumores de ovário, mama, útero, testículo, hipófise ou hipotálamo.
- Sangramento vaginal intenso ou irregular de causa desconhecida.
- Insuficiência primária do ovário.
- Cistos ovarianos ou ovários aumentados, não relacionados com doença policística ovariana.
- Má formações dos órgãos sexuais incompatíveis com uma gravidez normal.
- Miomias uterinos incompatíveis com uma gravidez normal.
- Insuficiência primária dos testículos.

Este medicamento é contra-indicado para uso por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A presença de endocrinopatias não gonadais, não controladas (por exemplo: distúrbios da tireoide, adrenal e hipófise), deve ser excluída.
- Em gestações que ocorrem após a indução da ovulação com preparações gonadotróficas, existe um risco maior de ocorrer gestação múltipla. O(s) ajuste(s) apropriado(s) da dose de FSH deverá(ão) impedir o desenvolvimento de múltiplos folículos. As gestações múltiplas, especialmente de alta ordem, implicam aumento do risco de efeitos adversos maternos e perinatais. Os pacientes deverão ser informados sobre os riscos potenciais de nascimentos múltiplos antes do início do tratamento.
- A primeira injeção de PUREGON deve ser realizada sob supervisão médica direta.
- Uma vez que mulheres inférteis submetidas à reprodução assistida, e particularmente FIV, frequentemente apresentam anormalidades tubárias, a frequência de gravidez ectópica pode estar aumentada. Portanto, é importante a realização de exame ultrassonográfico precoce para confirmar se a gravidez é intrauterina.
- Os índices de abortamento em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida são maiores do que na população normal.
- A incidência de anomalias congênitas após as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) pode ser levemente maior do que após concepções espontâneas. Acredita-se que isso 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 má formações congênitas.
- Hiperestimulação ovariana não desejada

Durante o tratamento em mulheres, deve-se realizar uma avaliação ultrassonográfica do desenvolvimento folicular e determinar os níveis de estrogênios antes do tratamento e em intervalos regulares na sua vigência. Além do desenvolvimento de um alto número de folículos, os níveis de estradiol podem aumentar muito rapidamente (por exemplo, mais que o dobro ao dia durante 2 ou 3 dias seguidos) e, possivelmente, alcançar valores excessivamente altos. O diagnóstico da hiperestimulação ovariana pode ser confirmado por ultrassonografia. Se ocorrer a hiperestimulação indesejada (não como parte de hiperestimulação ovariana controlada em programas de reprodução assistida), deve-se suspender a administração de PUREGON. Nesse caso, a gravidez deve ser evitada e não deve ser administrada a hCG porque ela pode induzir, além da ovulação múltipla, a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO). Os sintomas clínicos da síndrome da hiperestimulação ovariana leve são dor abdominal, náuseas, diarreia e aumento de leve a moderado dos ovários e cistos ovarianos. Anormalidades transitórias nos testes de função hepática sugestivas de disfunção hepática, que podem ser acompanhadas por alterações morfológicas na biópsia hepática, foram relatadas em associação com a síndrome de hiperestimulação ovariana. Em casos raros, pode ocorrer a síndrome da hiperestimulação ovariana grave, que pode representar risco à vida. Caracteriza-se por cistos ovarianos

grandes (com tendência à ruptura), ascite, frequentemente derrame pleural e ganho de peso. Em raras situações, pode ocorrer tromboembolismo venoso e arterial em associação com a SHO.

- Mulheres que apresentam fatores de risco para trombose, com antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave (Índice de Massa Corpórea $> 30 \text{ kg/m}^2$) ou trombofilia, podem ter maior risco de processo tromboembólico venoso ou arterial durante ou após o tratamento com gonadotropinas. Nessas, mulheres o benefício do tratamento de FIV deve ser avaliado ante os riscos. Deve-se notar, entretanto, que a gravidez por si só também leva ao aumento do risco de trombose.
- PUREGON pode conter traços de estreptomicina e/ou neomicina. Esses antibióticos podem causar reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis.
- Níveis elevados de FSH endógeno nos homens são indicativos de insuficiência testicular primária. Esses pacientes não respondem à terapia com PUREGON/hCG.
- Para os homens, recomenda-se análise do sêmen 4 a 6 meses após o início do tratamento para avaliar a resposta.

Gravidez e lactação

O uso de PUREGON é contra-indicado durante a gestação e lactação. No caso de exposição inadvertida durante a gestação, os dados clínicos não são suficientes para excluir efeito teratogênico do FSH recombinante.

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.

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

Medicamentos não devem ser descartados no lixo caseiro nem na água usada. Pergunte ao seu farmacêutico como jogar fora medicamentos que não podem mais ser usados. Essas medidas auxiliarão na proteção do meio ambiente.

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 de vidro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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 fazer a monitorização pela ultrassonografia e níveis de estradiol.

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 minimizar o risco de hiperestimulação ovariana indesejada.

A experiência clínica com PUREGON é baseada em até 3 ciclos de tratamento nas duas indicações. A experiência clínica geral em FIV indica que o índice de sucesso terapêutico permanece estável durante as primeiras 4 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, 7 dias. Se não for detectada resposta dos ovários, a dose deve ser incrementada gradualmente até o crescimento folicular e/ou os níveis de estradiol indicarem resposta farmacodinâmica adequada. Um aumento dos níveis de estradiol de 40-100% ao dia é considerado ótimo. A dose eficaz 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 atingidos níveis de estradiol plasmático de 300-900 picogramas/mL (1000-3000 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 os níveis de estradiol aumentarem muito rapidamente, mais que o dobro ao dia durante 2 ou 3 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 100-225 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 75-375 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 maturação dos folículos é monitorada por ultrassonografia e pelos níveis plasmáticos de estradiol. Quando a avaliação ultrassonográfica indicar a presença de, ao menos, três folículos de 16-20 mm, e a resposta de estradiol for boa [níveis plasmáticos de aproximadamente 300-400 picogramas/mL (1000-1300 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 recuperação dos oócitos 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 deve continuar por, pelo menos, 3 a 4 meses antes que qualquer melhora na espermatogênese possa ser esperada. 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 impedir 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 pelo parceiro, 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. O volume da seringa deve ser o menor possível para que a dose prescrita possa ser administrada com precisão razoável. PUREGON solução 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 (b) e substituir a agulha por outra apropriada para a injeção (c). 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). Se necessário, o êmbolo pode ser pressionado mais para ajustar o volume a ser administrado.

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; o médico informará quais são os locais adequados.

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

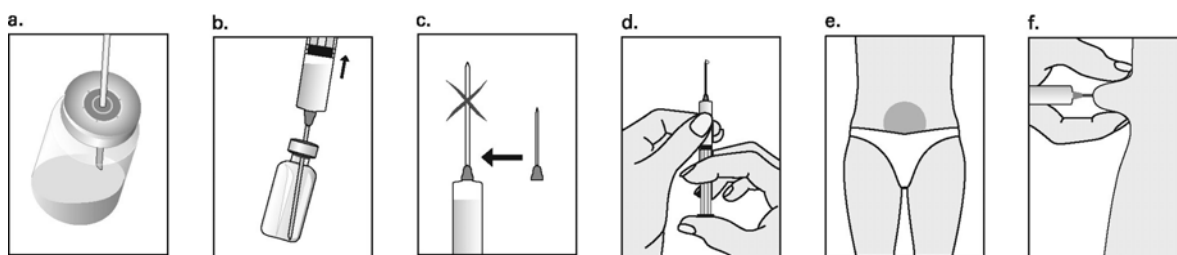
Se a agulha estiver na posição correta, deve haver certa dificuldade ao puxar o êmbolo. Se houver sangue na seringa significa que a agulha penetrou em uma veia ou artéria. Se isso ocorrer, retirar a seringa do local, cobri-lo com algodão embebido em antisséptico e exercer pressão; o sangramento cessa em 1 a 2 min. 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 vagarosamente 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 com algodão com antisséptico. Massagear suavemente o local – enquanto mantém-se a pressão – para auxiliar a dispersão da solução e aliviar o desconforto.



Incompatibilidade

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas mulheres

A tabela abaixo mostra as principais reações adversas com o PUREGON relatadas nos estudos clínicos, de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$).

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaléia
Distúrbios gastrintestinais	Comum	Distensão abdominal
	Incomum	Dor abdominal Náusea
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Comum	Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) Dor pélvica
	Incomum	Congestão pélvica Queixas mamárias ² Aumento nos ovários
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Reação no local de injeção ¹
	Incomum	Reações de hipersensibilidade em geral ³

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

2. Esses efeitos foram relatados juntamente com a SHO e incluem dor, sensibilidade e ingurgitamento.

3. Incluindo eritema, urticária, exantema e prurido.

Os seguintes eventos médicos foram relatados, relacionados com as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) e são subsequentes a gestações resultantes de terapia com gonadotropina em estudos clínicos publicados: aborto (aborto espontâneo), gravidez ectópica e gestação múltipla.

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

Nos homens

A tabela abaixo mostra as principais reações adversas com PUREGON relatadas nos estudos clínicos, de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações Adversas
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Comum	Ginecomastia Cisto do epidídimo
Distúrbios em geral e condições no local da administração	Comum	Reação no local de injeção ⁴

4 - Reações locais no local da injeção incluem hematoma, dor, vermelhidão, inchaço e coceira.

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 com animais é muito baixa. Uma dose muito alta de FSH pode conduzir à hiperestimulação dos ovários (ver “Hiperestimulação não desejada”).

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

MS 1.0171.0081

Farm. Resp.: José Luis Moretti Farah – CRF-SP nº 16.509

RA 2535 OS S5 (REF 3.1)
purevial31/jan/10

Fabricado por: Organon (Ireland) Ltd., Swords, Co-Dublin - Irlanda
Importado, embalado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua João Alfredo, 353 - São Paulo - SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 - Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica.

Logo da Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough
0800-7042590
centralderelacionamento@spcorp.com

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (10/03/2010).

® = Marca registrada.

Logo Material Reciclável