

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Puregon 150 UI/0,18 ml solução injetável
Puregon 300 UI/0,36 ml solução injetável
Puregon 600 UI/0,72 ml solução injetável
Puregon 900 UI/1,08 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Puregon 150 UI/0,18 ml solução injetável

Um cartucho contém uma dose total líquida de 150 UI de hormona folículo-estimulante recombinante (FSH) em 0,18 ml de solução aquosa. A solução injetável contém como substância ativa a folitropina beta, produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem de células de ovário de ratinhos chineses (CHO), numa concentração de 833 UI/ml de solução aquosa. Esta dosagem corresponde a 83,3 microgramas de proteína / ml (bioatividade específica *in vivo* igual a, aproximadamente, 10.000 UI FSH/ mg de proteína).

Puregon 300 UI/0,36 ml solução injetável

Um cartucho contém uma dose total líquida de 300 UI de hormona folículo-estimulante recombinante (FSH) em 0,36 ml de solução aquosa. A solução injetável contém como substância ativa a folitropina beta, produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem de células de ovário de ratinhos chineses (CHO), numa concentração de 833 UI/ml de solução aquosa. Esta dosagem corresponde a 83,3 microgramas de proteína / ml (bioatividade específica *in vivo* igual a, aproximadamente, 10.000 UI FSH/ mg de proteína).

Puregon 600 UI/0,72 ml solução injetável

Um cartucho contém uma dose total líquida de 600 UI de hormona folículo-estimulante recombinante (FSH) em 0,72 ml de solução aquosa. A solução injetável contém como substância ativa a folitropina beta, produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem de células de ovário de ratinhos chineses (CHO), numa concentração de 833 UI/ml de solução aquosa. Esta dosagem corresponde a 83,3 microgramas de proteína / ml (bioatividade específica *in vivo* igual a, aproximadamente, 10.000 UI FSH / mg de proteína).

Puregon 900 UI/1,08 ml solução injetável

Um cartucho contém uma dose total líquida de 900 UI de hormona folículo-estimulante recombinante (FSH) em 1,08 ml de solução aquosa. A solução injetável contém como substância ativa a folitropina beta, produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem de células de ovário de ratinhos chineses (CHO), numa concentração de 833 UI/ml de solução aquosa. Esta dosagem corresponde a 83,3 microgramas de proteína / ml (bioatividade específica *in vivo* igual a, aproximadamente, 10.000 UI FSH/ mg de proteína).

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida e incolor.

Em cartuchos concebidos para ser usados na caneta injetora.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nas mulheres adultas:

Puregon está indicado no tratamento da infertilidade feminina nas seguintes situações clínicas:

- Anovulação (incluindo síndrome do ovário poliquístico, SOP), em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno.
- Hiperestimulação ovárica controlada para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos nos programas de procriação medicamente assistida [ex. fertilização *in vitro*/transferência de embriões (FIV/ET), transferência intratubar de gâmetas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICS)].

Nos homens adultos:

- Espermatogênese deficiente devido a hipogonadismo hipogonadotrófico

4.2 Posologia e modo de administração

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

A primeira injeção de Puregon deve ser administrada sob supervisão médica direta.

Posologia

Posologia na mulher

Existem grandes variações inter e intra-individuais na resposta dos ovários às gonadotrofinas exógenas. Por isso, torna-se impossível estabelecer um esquema posológico uniforme. A dosagem deve por conseguinte ser ajustada individualmente de acordo com a resposta ovárica. Este facto exige uma avaliação ecográfica do desenvolvimento folicular. A determinação simultânea dos níveis séricos de estradiol também poderá ser útil.

Quando se utiliza a caneta injetora, deve ter-se em conta que esta é um dispositivo de precisão que administra corretamente a dose pré-determinada da substância. Foi demonstrado que, em média, a quantidade de FSH administrada com a caneta é 18% mais elevada do que a administrada com uma seringa convencional. Este facto pode ser de particular importância quando se muda da caneta injetora para uma seringa convencional no mesmo ciclo de tratamento. Especialmente quando se muda de uma seringa para a caneta, é possível que haja necessidade de fazer pequenos ajustes na dose, para evitar a administração de uma dose mais elevada.

Com base nos resultados de estudos clínicos comparativos, é considerado adequado administrar uma dose total mais baixa de Puregon durante um período de tratamento mais curto do que o geralmente usado para a FSH urinária, não só para otimizar o desenvolvimento folicular como também para reduzir o risco de hiperestimulação ovárica indesejada (ver secção 5.1).

A experiência clínica com Puregon está baseada em até três ciclos de tratamento em ambas as indicações. No global, a experiência com FIV indica que, em geral, a taxa de tratamento com sucesso permanece estável durante as primeiras quatro tentativas, diminuindo depois de forma gradual.

- Anovulação

De um modo geral, recomenda-se um esquema de tratamento sequencial iniciando-se com uma administração diária de 50 UI de Puregon. Esta dose é mantida, pelo menos, durante 7 dias. Se não se verificar uma resposta dos ovários, a dose diária é gradualmente aumentada até que o desenvolvimento folicular e/ou os valores plasmáticos em estradiol indiquem uma resposta farmacodinâmica adequada. Um aumento dos valores diários de estradiol de 40-100% será considerado ótimo. Esta dose diária eficaz é então mantida até serem atingidas as condições pré-ovulatórias. São atingidas condições pré-ovulatórias quando se evidencia ecograficamente um folículo dominante com, pelo menos, 18 mm de diâmetro e/ou quando são atingidos valores plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramas/ml (1000-3000 pmol/l). Normalmente, para atingir este estadió são necessários 7 a 14 dias de tratamento. A administração de Puregon é então interrompida e a ovulação poderá ser induzida pela administração de gonadotrofina

coriônica humana (hCG).

Se o número de folículos que responderem for demasiado elevado ou se o valor de estradiol subir muito rapidamente, i.e. mais do que o dobro em 2 ou 3 dias consecutivos, a dose diária deve ser diminuída.

Uma vez que os folículos com mais de 14 mm podem originar gravidez, múltiplos folículos pré-ovulatórios que excedam os 14 mm podem conduzir a gravidez múltipla. Se este limite for ultrapassado, deve-se interromper a administração de hCG e deve-se evitar a gravidez de forma a prevenir a ocorrência de gravidez múltipla.

- **Hiperestimulação ovárica controlada em programas de procriação medicamente assistida**

São aplicados vários protocolos de estimulação. Recomenda-se uma dose inicial entre 100-225 UI durante pelo menos 4 dias. Posteriormente, a dose pode ser ajustada individualmente, com base na resposta ovárica. Foi demonstrado, em estudos clínicos, que são suficientes doses de manutenção situadas num intervalo de 75 a 375 UI, durante 6 a 12 dias, embora possa ser necessário um tratamento mais prolongado.

Puregon pode ser administrado isoladamente ou, para prevenir uma luteinização prematura, associado a um agonista ou um antagonista da GnRH. Quando se utiliza o agonista GnRH, pode ser necessária uma dose de tratamento total mais elevada de Puregon para conseguir uma resposta folicular adequada.

A resposta ovárica é monitorizada por avaliação ecográfica. A determinação simultânea dos níveis séricos de estradiol também poderá ser útil. Quando a avaliação ecográfica mostra a existência de, pelo menos, 3 folículos de 16-20 mm, e há evidência de uma boa resposta de estradiol (valores plasmáticos de cerca de 300-400 picogramas/ml (1000-1300 pmol/l) para cada folículo com um diâmetro maior que 18 mm), a fase final de maturação dos folículos é induzida pela administração de hCG. A recolha dos óocitos é realizada 34-35 horas depois.

Posologia no homem

Puregon deve ser administrado numa dose de 450 UI/semana, preferencialmente divididas em 3 doses de 150 UI, juntamente com a hCG. O tratamento com Puregon e hCG deve ser continuado durante, pelo menos, 3 a 4 meses antes de se esperar qualquer melhoria na espermatogénese. Para avaliar a resposta, é recomendada a análise do esperma 4 a 6 meses após o início do tratamento. Se o doente não responder após este período, a terapêutica combinada pode ser prolongada; a experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento por um período de 18 meses ou mais para se conseguir a espermatogénese.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Puregon na população pediátrica na indicação aprovada.

Modo de administração

Puregon solução injetável em cartuchos foi desenvolvido para ser usado na Puregon Pen e deve ser administrado por via sub-cutânea. Deve alternar-se o local da injeção de forma a evitar a ocorrência de lipoatrofia.

Usando a caneta, a injeção de Puregon pode ser dada pelo doente, desde que lhe sejam dadas instruções adequadas pelo médico. As instruções deverão ser lidas cuidadosamente antes de usar a caneta.

4.3 Contraindicações

Para homens e mulheres

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Tumores do ovário, mama, útero, testículos, hipófise ou hipotálamo.
- Insuficiência gonadal primária.

Adicionalmente para mulheres

- Hemorragia vaginal não diagnosticada.

- Quistos ováricos ou aumento de volume dos ovários, não relacionados com a síndrome do ovário poliquístico (SOP).
- Malformações dos órgãos reprodutivos incompatíveis com a gravidez.
- Fibromiomas do útero incompatíveis com a gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade aos antibióticos

- Puregon pode conter vestígios de estreptomicina e/ou neomicina. Estes antibióticos podem causar reações de hipersensibilidade em pessoas suscetíveis.

Avaliação da infertilidade antes de iniciar o tratamento

- Antes de iniciar o tratamento, a infertilidade do casal deve ser avaliada conforme apropriado. Em particular, as mulheres devem ser avaliadas em relação ao hipotireoidismo, insuficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores da hipófise ou hipotálamo e deve ser dado tratamento específico apropriado.

Nas mulheres

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

A SHO é uma situação clínica distinta do ovário aumentado não complicado. Os sinais e os sintomas clínicos de SHO ligeira e moderada são dor abdominal, náuseas, diarreia, aumento do volume dos ovários ligeiro a moderado e quistos ováricos. A SHO grave pode ser fatal. Os sinais e os sintomas clínicos de SHO grave são o aparecimento de quistos ováricos de grandes dimensões, dor abdominal aguda, ascite, derrame pleural, hidrotórax, dispneia, oligúria, alterações hematológicas e aumento de peso. Em situações raras, pode ocorrer tromboembolismo venoso ou arterial associado à SHO. Foram também notificadas em associação com a SHO, anomalias transitórias no teste da função hepática sugestivas de disfunção hepática com ou sem alterações morfológicas na biópsia hepática.

A SHO pode ser causada pela administração de Gonadotropina Coriônica humana (hCG) e pela gravidez (hCG endógena). A SHO prematura ocorre habitualmente nos 10 dias após a administração de hCG e pode estar associada a uma resposta ovárica excessiva à estimulação gonadotrófica. A SHO tardia ocorre para além de 10 dias depois da administração da hCG, como consequência das alterações hormonais da gravidez. Devido ao risco de desenvolvimento de SHO, as doentes devem ser monitorizadas durante pelo menos 2 semanas após administração da hCG.

Mulheres com fatores de risco conhecidos para uma resposta ovárica elevada podem ser especialmente suscetíveis de desenvolver SHO durante ou após o tratamento com Puregon. Nas mulheres que fazem o seu primeiro ciclo de estimulação ovárica e nas quais os fatores de risco são apenas parcialmente conhecidos, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos sinais e sintomas precoces de SHO.

Siga as recomendações clínicas atuais para reduzir o risco de SHO durante a Procriação Medicamente Assistida (PMA). A adesão à dose recomendada de Puregon e ao regime de tratamento e a monitorização cuidadosa da resposta ovárica são importantes para reduzir o risco de SHO. Para monitorizar o risco de SHO, devem ser efetuadas avaliações ecográficas do desenvolvimento folicular antes do início do tratamento e a intervalos regulares durante o tratamento; a determinação simultânea dos níveis séricos de estradiol também poderá ser útil. Nas técnicas de PMA existe um risco aumentado de SHO se forem observados 18 ou mais folículos com um diâmetro igual ou superior a 11 mm.

Se se desenvolver SHO, deve ser implementado e seguido o tratamento convencional da SHO.

Gravidez múltipla

Foram notificados gravidezes e nascimentos múltiplos em todos os tratamentos com gonadotropinas, incluindo Puregon. As gestações múltiplas, especialmente se forem de ordem elevada, envolvem um risco aumentado de efeitos adversos maternos (complicações durante a gravidez e parto) e perinatais (baixo peso neonatal). Para as mulheres anovulatórias submetidas a indução da ovulação, a monitorização do desenvolvimento folicular com ecografia transvaginal poderá ajudar a determinar se deverá ou não continuar o ciclo, de modo a reduzir o risco de gravidezes múltiplas. A determinação simultânea dos níveis séricos de estradiol também poderá ser útil. Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser alertados para o potencial risco de ocorrência de nascimentos múltiplos.

Em mulheres submetidas a técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), o risco de gravidez múltipla está principalmente relacionado com o número de embriões transferidos. Quando utilizado para a indução do ciclo de ovulação, o ajuste apropriado da dose de FSH pode prevenir o desenvolvimento de folículos múltiplos.

Gravidez ectópica

As mulheres inférteis submetidas a PMA têm uma maior incidência de gravidez ectópica. Assim, é importante ter numa fase precoce a confirmação ecográfica de que a gravidez é intrauterina.

Aborto espontâneo

A taxa de abortos em mulheres submetidas a PMA é superior à da população normal.

Complicações vasculares

Têm sido notificados eventos tromboembólicos, tanto em associação como isolado de SHO, após o tratamento com gonadotropinas, incluindo Puregon. A trombose intravascular, que pode ter origem em veias ou artérias, pode resultar no fluxo reduzido de sangue para órgãos vitais ou extremidades. Em mulheres com fatores de risco geralmente conhecidos para acontecimentos tromboembólicos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave ou trombofilia, o tratamento com gonadotropinas, incluindo Puregon, pode levar a um aumento adicional deste risco. Nestas mulheres, devem ponderar-se os benefícios e os riscos da administração de gonadotropinas, incluindo Puregon. Deve ter-se em consideração, contudo, que a gravidez por si só também acarreta um risco aumentado de trombose.

Malformações congénitas

A incidência de malformações congénitas após a utilização de PMA pode ser ligeiramente superior do que em conceções espontâneas. Pensa-se que este aumento da incidência de malformações congénitas pode ser devido a diferenças entre características parentais (por ex. idade da mãe ou características do esperma) e a gestações múltiplas.

Torção ovárica

Tem sido notificada torção do ovário após tratamento com gonadotropinas, incluindo Puregon. A torção ovárica pode estar associada a outros fatores de risco como a SHO, gravidez, cirurgia abdominal prévia, antecedentes de torção do ovário, quisto ovárico atual ou no passado e ovários poliquísticos. A lesão do ovário devido à redução do aporte de sangue pode ser limitada pelo diagnóstico precoce e destorção imediata.

Neoplasias do ovário e outras neoplasias do sistema reprodutor

Foram notificadas neoplasias do ovário e outras neoplasias do sistema reprodutor, tanto benignas como malignas, em mulheres submetidas a regimes terapêuticos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não está estabelecido se o tratamento com gonadotrofinas aumenta ou não o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Outras condições médicas

Condições médicas que contraindicam a gravidez deverão também ser avaliadas antes de iniciar o tratamento com Puregon.

Nos homens

Insuficiência testicular primária

Níveis elevados de FSH endógeno no homem são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes doentes não respondem à terapêutica com Puregon/hCG.

Álcool benzílico

O álcool benzílico pode causar reações anafilatóides. Grandes volumes de álcool benzílico podem causar acidose metabólica, pelo que se devem tomar precauções especiais quando se prescreve Puregon a mulheres grávidas ou a amamentar e a doentes com doenças hepática e renal.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de Puregon e citrato de clomifeno pode aumentar a resposta folicular. Após a dessensibilização da hipófise por um agonista GnRH, poderá ser necessária uma dose mais elevada de Puregon para se conseguir uma resposta folicular adequada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Puregon é utilizado no tratamento de mulheres submetidas a indução ovárica ou hipestimulação ovárica controlada em programas de reprodução assistida. Nos homens, Puregon é utilizado no tratamento da espermatogénese deficiente devido a hipogonadismo hipogonadotrófico. Para posologia e modo de administração, ver secção 4.2.

Gravidez

Não é indicada a utilização de Puregon durante a gravidez. No caso de exposição inadvertida durante a gravidez, os dados clínicos não são suficientes para excluir um efeito teratogénico da FSH recombinante. Todavia, até à data não foi descrito nenhum efeito específico de malformação. Não foi observado nenhum efeito teratogénico em estudos em animais.

Amamentação

Não existe informação disponível de estudos animais ou clínicos sobre a excreção de folitropina beta no leite. É pouco provável que a folitropina beta seja excretada no leite humano devido ao seu elevado peso molecular. Se a folitropina beta fosse excretada no leite humano, seria degradada no trato gastrointestinal da criança. A folitropina beta pode afetar a produção de leite.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Puregon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

O uso clínico de Puregon por via intramuscular ou subcutânea pode levar a reações no local da injeção (3% de todos os doentes tratados). A maioria destas reações locais são moderadas e transitórias por natureza. Têm sido observadas, pouco frequentemente, reações generalizadas de hipersensibilidade (aproximadamente 0,2% de todos os doentes tratados com folitropina beta).

Tratamento na mulher:

No ensaios clínicos, foram notificados sinais e sintomas relacionados com a síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO) em, aproximadamente, 4% das mulheres tratadas com folitropina beta

(ver secção 4.4.). As reações adversas relacionadas com esta síndrome incluem congestão e/ou dor pélvicas, distensão e/ou dor abdominais, queixas mamárias , aumento de volume dos ovários.

A tabela abaixo lista as reações adversas com folitropina beta notificadas em ensaios clínicos em doentes do sexo feminino, de acordo com as classes de sistema de órgãos e frequência; frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

SCO	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Distensão abdominal Dor abdominal
	Pouco frequentes	Desconforto abdominal Obstipação Diarreia Náuseas
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	SHO Dor pélvica
	Pouco frequentes	Queixas mamárias ¹ Metrorragia Quisto do ovário Aumento de volume do ovário Torção do ovário Aumento de volume do útero Hemorragia vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Reação no local da injeção ²
	Pouco frequentes	Reação generalizada de hipersensibilidade ³

1. Queixas mamárias incluem sensibilidade ao toque, dor e/ou engorgitamento e dor nos mamilos

2. Reações locais no local da injeção incluem contusão, dor, rubor, tumefação e prurido

3. Reação generalizada de hipersensibilidade inclui eritema, urticária, erupção cutânea e prurido

Em adição, têm sido notificados casos de gravidez ectópica, aborto e gestações múltiplas. Estes casos são considerados como estando relacionados com PMA ou gravidez subsequente.

Em casos raros, o tromboembolismo tem sido associado à terapêutica com folitropina beta/hCG, tal como outras gonadotrofinas.

Tratamento no homem:

A tabela abaixo lista as reações adversas com folitropina beta notificadas em ensaios clínicos em doentes do sexo masculino (30 doentes medicados), de acordo com as classes de sistema de órgãos e frequência; frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

SCO	Frequência ¹	Reação adversa
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Acne Erupção cutânea
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Quisto do epidídimo Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Reação no local da injeção ²

1. Reações adversas que são notificadas apenas uma vez encontram-se listadas como frequentes porque uma única notificação torna a frequência superior a 1%.

2. Reações no local da injeção incluem induração e dor.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados sobre a toxicidade aguda de Puregon em humanos, mas a toxicidade aguda de Puregon e das preparações de gonadotrofinas urinárias em estudos animais demonstrou ser muito baixa. Uma dosagem demasiado elevada de FSH pode provocar a hiperestimulação dos ovários (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, gonadotrofinas; código ATC: G03G A06.

Puregon contém a FSH recombinante. Esta é produzida por tecnologia de DNA recombinante, usando uma linha de células do ovário de ratinho chinês, transfectadas com os genes da sub-unidade FSH humana. A sequência primária dos aminoácidos é idêntica à da FSH humana natural. Sabe-se que existem pequenas diferenças na estrutura das cadeias de hidratos de carbono.

Mecanismo de ação

A FSH é indispensável para o normal crescimento e maturação folicular e para a produção de esteróides pela gónadas. Na mulher, o nível de FSH é fundamental para o início e duração do desenvolvimento folicular, e consequentemente, para o número e tempo que os folículos levam a atingir a maturidade. O Puregon pode assim ser usado para a estimulação do desenvolvimento folicular e da produção de esteróides em casos selecionados de alterações na função das gónadas. O Puregon pode ainda ser usado para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos nos programas de procriação medicamente assistida [ex. fertilização *in vitro*/transferência de embriões (FIV/ET), transferência intratubar de gâmetas (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)]. O tratamento com Puregon é geralmente seguido por administração de hCG para induzir a fase final da maturação folicular, levando à obtenção da meiose e rutura do folículo.

Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos que compararam a FSHrec (folitropina beta) e a FSH urinária para a estimulação ovárica controlada em mulheres a participar num programa de tecnologia de Procriação Medicamente Assistida (PMA) e para a indução da ovulação (ver as tabelas 1 e 2 abaixo), Puregon foi mais potente do que a FSH urinária, em termos de uma dose total mais baixa e um menor período de tratamento necessários para desencadear a maturação folicular.

Para a estimulação ovárica controlada, Puregon resultou num maior número de oócitos recuperados numa dose total mais baixa e com um menor período de tratamento, quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 1: Resultados do estudo 37.608 (estudo aleatorizado comparativo de grupos que comparou a segurança e a eficácia de Puregon com a FSH urinária na estimulação ovárica controlada).

	Puregon (n = 546)	FSHu (n = 361)
Número médio de oócitos recuperados	10,84*	8,95
Dose total média (número de ampolas de 75 UI)	28,5*	31,8
Duração média da estimulação com FSH (dias)	10,7*	11,3

* As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas (p<0,05).

Para a indução da ovulação, Puregon resultou numa menor mediana da dose total e numa menor mediana da duração do tratamento quando comparado com a FSH urinária.

Tabela 2: Resultados do estudo 37.609 (estudo aleatorizado comparativo de grupos, que comparou a segurança e a eficácia de Puregon com a FSH urinária na indução da ovulação).

	Puregon (n = 105)	FSHu (n = 66)
Número médio de folículos ≥ 12 mm	3,6*	2,6
≥ 15 mm	2,0	1,7
≥ 18 mm	1,1	0,9
Mediana da dose total (UI) ^a	750*	1.035
Mediana da duração do tratamento (dias) ^a	10,0*	13,0

* As diferenças entre os 2 grupos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

^a Restrito a mulheres com ovulação induzida (Puregon, n = 76; FSHu, n = 42).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea de Puregon, o pico da concentração plasmática de FSH é atingido após um período de cerca de 12 horas. Devido a uma libertação prolongada a partir do local de administração e devido à semivida de eliminação de cerca de 40 horas (num intervalo de 12-70 horas), os valores de FSH mantêm-se altos durante 24-48 horas. Devido à relativamente longa semivida de eliminação, após administração repetida da mesma dose as concentrações plasmáticas de FSH são aproximadamente 1,5-2,5 vezes mais elevadas do que após administração-única. Este aumento contribui para se atingirem as concentrações terapêuticas de FSH.

A biodisponibilidade absoluta de Puregon administrado subcutaneamente é de aproximadamente 77%.

Distribuição, biotransformação e eliminação

A FSH recombinante é, bioquimicamente, muito similar à FSH endógena humana e é distribuída, metabolizada e excretada da mesma forma.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de uma dose única de Puregon em ratos não induziu efeitos toxicológicos significativos. Em estudos de dose repetida, até 100 vezes a dose máxima humana, em ratos (duas semanas) e cães (treze semanas), Puregon não induziu efeitos toxicológicos significativos. Puregon não demonstrou potencial mutagénico no teste de Ames nem no teste *in vitro* de aberração cromossómica com linfócitos humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Puregon solução injetável contém:

Sacarose

Citrato de sódio

L-metionina

Polissorbato 20

Álcool benzílico

Água para soluções injetáveis.

O pH pode ser ajustado com hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento, não pode ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Uma vez que a agulha passe através da borracha do cartucho, o produto pode ser armazenado no máximo 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior.

Para comodidade do doente, Puregon pode ser conservado a temperaturas até 25°C por um período único não superior a 3 meses.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Puregon 150 UI/0,18 ml solução injetável

0,18 ml de solução num cartucho de 1,5 ml (vidro tipo I) com um pistão de borracha cinzento e uma cápsula de alumínio com uma incrustação em borracha.

Embalagem com 1 cartucho e 3 agulhas para serem usadas na Puregon Pen.

Os cartuchos contêm um mínimo de 225 UI de atividade FSH em 0,270 ml de solução aquosa, o que corresponde a uma dose total de 150 UI.

Puregon 300 UI/0,36 ml solução injetável

0,36 ml de solução num cartucho de 1,5 ml (vidro tipo I) com um pistão de borracha cinzento e uma cápsula de alumínio com uma incrustação em borracha.

Embalagem com 1 cartucho e 6 agulhas para serem usadas na Puregon Pen.

Os cartuchos contêm um mínimo de 400 UI de atividade FSH em 0,480 ml de solução aquosa, o que corresponde a uma dose total de 300 UI.

Puregon 600 UI/0,72 ml solução injetável

0,72 ml de solução num cartucho de 1,5 ml (vidro tipo I) com um pistão de borracha cinzento e uma cápsula de alumínio com uma incrustação em borracha.

Embalagem com 1 cartucho e 6 agulhas para serem usadas na Puregon Pen.

Os cartuchos contêm um mínimo de 700 UI de atividade FSH em 0,840 ml de solução aquosa, o que corresponde a uma dose total de 600 UI.

Puregon 900 UI/1,08 ml solução injetável

1,08 ml de solução num cartucho de 1,5 ml (vidro tipo I) com um pistão de borracha cinzento e uma cápsula de alumínio com uma incrustação em borracha negra.

Embalagem com 1 cartucho e 9 agulhas para serem usadas na Puregon Pen.

Os cartuchos contêm um mínimo de 1.025 UI de atividade FSH em 1,230 ml de solução aquosa, o que corresponde a uma dose total de 900 UI.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não usar a solução se esta apresentar partículas ou caso não se apresente límpida.

Puregon solução injetável foi concebido para ser usado em conjunto com a Puregon Pen.

Devem seguir-se atentamente as instruções de uso da caneta.

Antes de se proceder à injeção devem ser removidas do cartucho as bolhas de ar (ver instruções de uso da caneta).

Poderá ficar uma pequena quantidade de Puregon solução injetável no cartucho após completar o tratamento com Puregon mesmo quando todas as doses foram administradas corretamente. Os doentes devem ser instruídos para não tentar usar Puregon solução injetável que sobrou, mas eliminar corretamente o cartucho.

Os cartuchos vazios não devem ser novamente cheios.

Puregon cartuchos não foi concebido para permitir a sua mistura com qualquer outro fármaco.

As agulhas usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Puregon 150 UI/0,18 ml solução injetável
EU/1/96/008/040

Puregon 300 UI/0,36 ml solução injetável
EU/1/96/008/038

Puregon 600 UI/0,72 ml solução injetável
EU/1/96/008/039

Puregon 900 UI/1,08 ml solução injetável
EU/1/96/008/041

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de maio de 1996

Data da última renovação: 29 de maio de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD de mês de AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MSD Biotech B.V.
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss
Vollenhovermeer 2 5347 JV Oss
Países Baixos

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança(RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM Puregon 150 UI/0,18 ml 1 cartucho****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Puregon 150 UI/0,18 ml solução injetável
folitropina beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

225 UI de atividade de FSH recombinante/0,270 ml
Conteúdo de 150 UI

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: sacarose, citrato de sódio, L-metionina, polissorbato 20 e álcool benzílico em água para soluções injetáveis; hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho

1 embalagem com 3 agulhas para a caneta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea (SC)

Usar apenas com Puregon Pen.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Uma vez que a agulha passe através da borracha do cartucho, o produto pode ser armazenado no máximo durante 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação pelo farmacêutico

Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.

Conservação pelo doente

Tem duas opções:

1. Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.
2. Não conservar acima de 25°C por um período único não superior a 3 meses.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/008/040

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TEXTO CARTUCHO Puregon 150 UI/0,18 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Puregon 150 UI/0,18 ml injetável
folitropina beta

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,270 ml

6. OUTROS

Organon

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM Puregon 300 UI/0,36 ml 1 cartucho****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Puregon 300 UI/0,36 ml solução injetável
folitropina beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

400 UI de atividade de FSH recombinante/0,480 ml
Conteúdo de 300 UI

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: sacarose, citrato de sódio, L-metionina, polissorbato 20 e álcool benzílico em água para soluções injetáveis; hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho
2 embalagens com 3 agulhas para a caneta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea (SC)
Usar apenas com Puregon Pen.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Uma vez que a agulha passe através da borracha do cartucho, o produto pode ser armazenado no máximo durante 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação pelo farmacêutico

Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.

Conservação pelo doente

Tem duas opções:

1. Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.
 2. Não conservar acima de 25°C por um período único não superior a 3 meses.
- Manter o cartucho dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/008/038

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TEXTO CARTUCHO Puregon 300 UI/0,36 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Puregon 300 UI/0,36 ml injetável
folitropina beta

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,480 ml

6. OUTROS

Organon

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM Puregon 600 UI/0,72 ml 1 cartucho****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Puregon 600 UI/0,72 ml solução injetável
folitropina beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

700 UI de atividade de FSH recombinante/0,840 ml
Conteúdo de 600 UI

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: sacarose, citrato de sódio, L-metionina, polissorbato 20 e álcool benzílico em água para soluções injetáveis; hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho
2 embalagens com 3 agulhas para a caneta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea (SC)
Usar apenas com Puregon Pen.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Uma vez que a agulha passe através da borracha do cartucho, o produto pode ser armazenado no máximo durante 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação pelo farmacêutico

Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.

Conservação pelo doente

Tem duas opções:

1. Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.
2. Não conservar acima de 25°C por um período único não superior a 3 meses.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/008/039

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TEXTO CARTUCHO Puregon 600 UI/0,72 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Puregon 600 UI/0,72 ml injetável
folitropina beta

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,840 ml

6. OUTROS

Organon

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM Puregon 900 UI/1,08 ml 1 cartucho****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Puregon 900 UI/1,08 ml solução injetável
folitropina beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1.025 UI de atividade de FSH recombinante/1,230 ml
Conteúdo de 900 UI

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: sacarose, citrato de sódio, L-metionina, polissorbato 20 e álcool benzílico em água para soluções injetáveis; hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho
3 embalagens com 3 agulhas para a caneta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea (SC)
Usar apenas com Puregon Pen.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Uma vez que a agulha passe através da borracha do cartucho, o produto pode ser armazenado no máximo durante 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação pelo farmacêutico

Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.

Conservação pelo doente

Tem duas opções:

1. Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.
2. Não conservar acima de 25°C por um período único não superior a 3 meses.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/008/041

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TEXTO CARTUCHO Puregon 900 UI/1,08 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Puregon 900 UI/1,08 ml injetável
folitropina beta

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,230 ml

6. OUTROS

Organon

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Puregon 150 UI/0,18 ml solução injetável
Puregon 300 UI/0,36 ml solução injetável
Puregon 600 UI/0,72 ml solução injetável
Puregon 900 UI/1,08 ml solução injetável
folitropina beta

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Puregon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Puregon
3. Como utilizar Puregon
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Puregon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Puregon e para que é utilizado

Puregon solução injetável contém folitropina beta, hormona conhecida como a hormona folículo-estimulante (FSH).

A FSH pertence ao grupo das gonadotrofinas, desempenhando um papel importante na fertilidade humana e na reprodução. Nas mulheres, a FSH é necessária para o crescimento e desenvolvimento dos folículos nos ovários. Os folículos são sacos pequenos e redondos que contém os óvulos. No homem, a FSH é necessária para a produção de espermatozoides.

Puregon é utilizado para tratar a infertilidade em qualquer uma das seguintes situações:

Mulheres

Puregon pode ser utilizado para induzir a ovulação, em mulheres que não ovulam e que não respondem ao tratamento com citrato de clomifeno.

Puregon pode levar ao desenvolvimento de folículos múltiplos, em mulheres que estão a ser sujeitas a técnicas de procriação medicamente assistida, incluindo fertilização *in vitro* (FIV) e outros métodos.

Homens

Puregon pode ser usado nos homens com problemas de infertilidade devido a baixos níveis hormonais, para aumentar a produção de espermatozoides.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Puregon

Não utilize Puregon

Se:

- tem alergia à folitropina beta ou a qualquer outro componente de Puregon (indicados na secção 6)

- tiver tumores dos ovários, mama, útero, testículos, ou cérebro (hipófise ou hipotálamo)
- apresentar hemorragias vaginais abundantes ou irregulares de que se desconhece a causa
- os seus ovários não funcionarem devido a uma doença chamada insuficiência ovárica primária
- tiver quistos ou ovários aumentados não relacionados com a síndrome do ovário poliquístico (SOP)
- apresentar malformações dos órgãos sexuais que impossibilitem uma gravidez normal
- tiver tumores fibroides no útero que tornem uma gravidez normal impossível
- for homem e for infértil devido a uma doença chamada insuficiência testicular primária.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Puregon se:

- já tiver tido uma reação alérgica a certos antibióticos (neomicina e/ou à estreptomicina)
- tem problemas não controlados da glândula pituitária ou hipotalâmica
- tem hipoatividade da tiróide (hipotireoidismo)
- tem glândulas adrenais que não estão a funcionar corretamente (insuficiência adrenocortical)
- tem níveis elevados de prolactina no sangue (hiperprolactinemia)
- tem qualquer outra condição clínica (por exemplo, diabetes, doença cardíaca, ou qualquer outra doença crónica).

Se for mulher:

Síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)

O seu médico irá acompanhar regularmente os efeitos do tratamento para poder escolher a dosagem diária mais adequada de Puregon. Poderá ter de fazer regularmente ecografias aos ovários. O seu médico poderá também verificar os seus níveis de hormonas no sangue. Isto é muito importante, uma vez que uma dose muito alta de FSH pode levar a raras, mas graves complicações onde os ovários são excessivamente estimulados e o crescimento de folículos se torna maior do que o normal. Esta situação médica grave chama-se síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO). Em casos raros, a SHO grave poderá colocar a vida em risco. A SHO causa a acumulação repentina de líquido no estômago e na zona do peito e pode causar a formação de coágulos sanguíneos. Consulte o seu médico imediatamente se tiver inchaço abdominal intenso, dor na zona do estômago (abdómen), se sentir doente (náuseas), tiver vômitos, tiver um aumento súbito de peso devido à acumulação de líquido, tiver diarreia, tiver diminuição da produção de urina ou dificuldade em respirar (ver também secção 4 sobre efeitos indesejáveis possíveis).

→ A monitorização regular da resposta ao tratamento com FSH ajuda a prevenir a estimulação excessiva do ovário.

Contacte imediatamente o seu médico no caso de sentir dores no estômago, mesmo que estas ocorram alguns dias após a administração da última injeção.

Nascimentos múltiplos ou malformações

Após o tratamento com preparações de gonadotropinas, há uma maior probabilidade de ter gravidezes múltiplas, mesmo quando apenas um embrião é transferido para o seu útero. As gravidezes múltiplas conferem um risco aumentado para a saúde da mãe e dos seus bebés na altura do nascimento. Além disso, as gravidezes múltiplas e as características dos doentes que se submetem a tratamento de infertilidade (por ex., idade da mulher, características do esperma, antecedentes genéticos de ambos os pais) podem estar associados a um aumento do risco de malformações.

Complicações durante a gravidez

Existe um risco ligeiramente aumentado de uma gravidez fora do útero (uma gravidez ectópica). Assim, o seu médico deverá realizar precocemente uma ecografia para excluir a possibilidade de gravidez fora do útero.

Poderá existir uma probabilidade ligeiramente maior de aborto em mulheres submetidas a tratamento de fertilidade.

Coágulo sanguíneo (Trombose)

O tratamento com Puregon, tal como a própria gravidez, pode aumentar o risco de ter um coágulo sanguíneo (trombose). Uma trombose é a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo.

Os coágulos sanguíneos podem causar condições médicas graves, tais como:

- bloqueio nos seus pulmões (embolia pulmonar)
- acidente vascular cerebral (AVC)
- ataque cardíaco
- problemas nos vasos sanguíneos (tromboflebite)
- falta de fluxo sanguíneo (trombose venosa profunda) que pode resultar na perda de uma perna ou braço.

Fale sobre este assunto com o seu médico, antes de iniciar o tratamento, especialmente:

- se já sabe que tem um risco aumentado de ter trombose
- se você, ou algum dos seus familiares diretos, já tiver tido uma trombose
- se sofrer de obesidade grave.

Torção do ovário

Tem ocorrido torção do ovário após tratamento com gonadotropinas, incluindo Puregon. A torção do ovário é quando este se enrola sobre si mesmo. A torção do ovário pode causar o corte de fluxo sanguíneo para o ovário.

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, informe o seu médico se:

- já teve síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)
- está grávida ou pensa que pode estar grávida
- já fez uma cirurgia ao estômago (abdominal)
- já teve uma torção de um ovário
- teve ou tem quistos num ovário ou nos ovários.

Tumores dos ovários e outros tumores do sistema reprodutor

Foram notificados casos de tumores dos ovários e outros tumores do sistema reprodutor em mulheres que foram submetidas a tratamento para a infertilidade. Não é conhecido se o tratamento com medicamentos de fertilidade aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Outras condições médicas

Adicionalmente, antes de iniciar a utilização deste medicamento, informe o seu médico se:

- algum médico lhe disse que a gravidez poderia ser perigosa para si.

Se for homem:

Homens com níveis elevados de FSH no sangue

Níveis elevados de FSH no sangue são sinal de lesões nos testículos. Geralmente, Puregon não é eficaz nestes casos. Para verificar o efeito do tratamento, o seu médico poderá pedir-lhe para fazer uma análise ao esperma, a realizar 4 a 6 meses após o início do tratamento.

Crianças e adolescentes

Não existe utilização relevante de Puregon em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Puregon

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se Puregon for utilizado em combinação com o citrato de clomifeno, o efeito de Puregon pode aumentar. Se foi administrado um agonista GnRH (medicamento utilizado para prevenir a ovulação precoce), poderá ser necessária uma dose mais elevada de Puregon.

Gravidez e amamentação

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Não deve tomar Puregon se já estiver grávida ou se pensa que está grávida.

O Puregon poderá afetar a produção de leite. É pouco provável que o Puregon passe para o leite humano. Se estiver a amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar Puregon.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Puregon afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Puregon contém álcool benzílico

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico por ml.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos indesejáveis (“acidose metabólica”).

Consulte o seu médico ou farmacêutico se está grávida ou a amamentar. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos indesejáveis (“acidose metabólica”).

Puregon contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Puregon

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose nas mulheres

O médico decidirá qual a sua dose inicial. Esta dose pode ser ajustada durante o período de tratamento. No texto que se segue encontra-se informação mais detalhada.

Existem grandes diferenças na resposta dos ovários à FSH o que torna impossível a fixação de um esquema de dosagem que seja adequado a todas as doentes. Para se encontrar a dose certa, o seu médico verificará o crescimento do folículo através de ecografia e pela determinação da quantidade de estradiol (hormona sexual feminina) encontrada no sangue.

- *Mulheres que não têm ovulação*

O seu médico irá estabelecer uma dose inicial. Esta dose inicial prolonga-se, pelo menos, durante 7 dias. Se não houver resposta do ovário, a dose diária será então gradualmente aumentada até o crescimento do folículo e/ou os níveis plasmáticos de estradiol indicarem uma resposta adequada. A dose diária é então mantida até que ocorra um folículo de tamanho adequado. Normalmente, são suficientes 7 a 14 dias de tratamento. O tratamento com Puregon é então interrompido e a ovulação será induzida pela administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG).

- *Programas de procriação medicamente assistida, por exemplo a FIV*

O seu médico irá estabelecer uma dose inicial. Esta dose prolonga-se pelo menos durante os quatro primeiros dias. Depois, a sua dose pode ser ajustada com base na sua resposta ovárica. Quando existir um número suficiente de folículos de tamanho adequado, é induzida a fase final de maturação dos folículos através da administração da hormona gonadotrofina coriônica (hCG). A recolha do(s) óvulo(s) é feita 34-35 horas depois.

Dose nos homens

Puregon é geralmente prescrito numa dose de 450 UI por semana, dividida em 3 doses de 150 UI, em combinação com outra hormona (hCG), durante pelo menos 3 a 4 meses. O período de tratamento é igual ao tempo de desenvolvimento do esperma e durante o qual podem ser esperadas melhorias. Se a sua produção de esperma não tiver começado após este período, o seu tratamento poderá prosseguir durante pelo menos, 18 meses.

Como são dadas as injeções

Puregon solução injetável em cartuchos foi desenvolvido para ser usado na Puregon Pen. Devem seguir-se as instruções dadas em separado para uso da caneta. Não usar o cartucho se a solução apresentar partículas ou se a solução não estiver límpida. Se usar a caneta, as injeções sob a pele (por exemplo na zona inferior do abdómen) podem ser administradas por si ou pelo seu companheiro. O seu médico indicará-lhe quando e como fazer isto. Se você se injetar a si próprio com Puregon, siga as instruções atentamente para administrar Puregon adequadamente e com desconforto mínimo. A primeira injeção de Puregon só deverá ser dada na presença de um médico ou enfermeiro. Pode ficar no cartucho uma pequena quantidade do medicamento após o tratamento com Puregon ser completado mesmo que todas as doses tenham sido administradas corretamente. Não tente usar qualquer medicamento remanescente. Após administração da última dose, o cartucho deverá ser eliminado apropriadamente.

Se utilizar mais Puregon do que deveria

Informe o seu médico imediatamente.

Uma dosagem muito elevada de Puregon causa hiperestimulação dos ovários (SHO). Isto pode manifestar-se através de dor abdominal. Se tiver dor abdominal, informe imediatamente o seu médico. Ver também a secção 4 sobre efeitos indesejáveis possíveis.

Caso se tenha esquecido de utilizar Puregon

Se se esquecer de administrar uma dose, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose em falta.
→ Contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves em mulheres

Uma complicação com o tratamento com FSH é a hiperestimulação dos ovários. A hiperestimulação ovárica pode evoluir para uma situação clínica chamada **síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)** que pode ser um problema clínico grave. O risco pode ser reduzido pela monitorização cuidadosa durante o tratamento do desenvolvimento folicular. O seu médico irá fazer ecografias aos seus ovários para monitorizar cuidadosamente o número de folículos maduros. O seu médico poderá também verificar os níveis de hormonas no sangue. Dor no abdómen, sensação de mal-estar ou diarreia, são os primeiros sintomas. Nos casos mais graves, os sintomas podem incluir um alargamento dos ovários, acumulação de líquido no abdómen e/ou no peito (que pode causar súbito aumento de peso devido à acumulação de líquido) e coágulos sanguíneos na circulação. Ver advertências e precauções na secção 2.

→ Consulte imediatamente o seu médico no caso de sentir dores no estômago ou quaisquer outros sintomas de hiperestimulação ovárica, mesmo que estes ocorram alguns dias após a última injeção.

Se for uma mulher:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça
- Reações no local da injeção (como ardor, dor, vermelhidão, inchaço e comichão)
- Síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)
- Dor pélvica (dor na região abaixo do umbigo)
- Dor e/ou inchaço no estômago

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Queixas mamárias (incluindo sensibilidade ao toque)
- Diarreia, prisão de ventre ou desconforto no estômago
- Aumento de volume do útero
- Sentir-se doente
- Reações de hipersensibilidade (como erupção da pele, vermelhidão, urticária e comichão)
- Quistos no ovário ou aumento de volume dos ovários
- Torção do ovário (ovários torcidos)
- Sangramento vaginal

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Coágulos de sangue (isto também pode ocorrer na ausência de hiperestimulação ovárica não desejada, ver advertências e precauções na secção 2).

Têm sido também notificados casos de gravidez fora do útero (gravidez ectópica), aborto e gravidezes múltiplas. Não se considera que estes efeitos indesejáveis estejam relacionados com a utilização de Puregon mas com o programa de Procriação Medicamente Assistida (PMA) ou gravidez subsequente.

Se for um homem:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Acne
- Reações no local da injeção (tal como endurecimento e dor)
- Dor de cabeça
- Erupção da pele
- Algum desenvolvimento mamário
- Quistos nos testículos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Puregon

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservação pelo farmacêutico

Conservar 2°C – 8°C (no frigorífico). Não congelar.

Conservação pelo doente

Tem duas opções:

1. Conservar a 2°C - 8°C (no frigorífico). Não congelar.
2. Não conservar acima de 25°C (à temperatura ambiente) por um período único não superior a 3 meses.

Tome nota do início da conservação fora do frigorífico.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior.

Uma vez que a agulha passe através da borracha do cartucho, o produto pode ser armazenado no máximo durante 28 dias. Por favor escreva o dia da primeira utilização do cartucho no cartão de controlo tal como demonstrado no Manual de Puregon Pen.

Não utilize Puregon após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior a seguir a 'EXP'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

As agulhas usadas devem ser deitadas fora imediatamente após a injeção.

Não misture qualquer outro medicamento dentro dos cartuchos. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Puregon

- Cada cartucho contém a substância ativa folitropina beta, hormona conhecida como hormona folículo-estimulante (FSH) na dosagem de 833 UI/ml de solução aquosa.
- Os outros componentes são a sacarose, o citrato de sódio, a L-metionina, o polissorbato 20 e o álcool benzílico em água para injetáveis. O pH pode ser ajustado pela adição de hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico.

Qual o aspeto de Puregon e conteúdo da embalagem

Puregon solução injetável (injetável) consiste num líquido límpido, incolor. Este apresenta-se sob a forma de cartuchos de vidro. Está disponível em embalagens de 1 cartucho.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta “Organon Pharma B.V.”
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Este folheto foi revisto pela última vez em mês de AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.