

# **Bravelle<sup>®</sup> 75 U.I.**

## **urofolitropina**

Pó liofilizado e diluente para solução injetável de administração subcutânea.

### **APRESENTAÇÕES**

Embalagens com 5 frascos ampolas de pó liofilizado contendo urofolitropina e 5 ampolas com 1 ml de diluente.

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

#### Ingredientes ativos

Cada frasco ampola de pó liofilizado, após a reconstituição, contém 75 U.I. de urofolitropina (FSH – hormônio folículo estimulante altamente purificado).

#### Ingredientes inativos

Cada ampola de pó liofilizado contém lactose monoidratada, polissorbato 20, fosfato monossódico hepaidratado e ácido fosfórico.

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

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**

#### **Como este medicamento funciona?**

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

#### **Por que este medicamento foi indicado?**

Bravelle<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da infertilidade feminina nas seguintes situações:

- Incapacidade dos ovários em produzir óvulos (anovulação), incluindo a Síndrome dos Ovários Policísticos, em mulheres que não responderam ao tratamento com Citrato de Clomifeno.
- Hiperestimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos nos programas que utilizam as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), incluindo a Fertilização *in vitro* e transferência de embriões (FIV/TE), transferência intra-falopiana de gametas (GIFT) e na Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI).

#### **Quando não devo utilizar este medicamento?**

##### Contraindicações

Se a resposta para qualquer das perguntas abaixo for SIM e o seu médico não teve conhecimento delas, informe ao seu médico ANTES de iniciar o tratamento com este medicamento.

Você tem ou está sofrendo de:

- Tumores do útero, ovários, seios, glândula hipófise ou hipotálamo?
- Bloqueio das tubas uterinas ou outros defeitos físicos do útero?
- Hemorragia vaginal?
- Tumores fibrosos do útero?
- Qualquer problema da tireóide ou das glândulas adrenais?
- Gravidez ou de cuidados maternos?
- Falha ovariana primária?
- Menopausa prematura?
- Altos níveis do hormônio chamado prolactina que promove a lactação (secreção de leite mamário)?
- Alergia à urofolitropina ou a qualquer outro ingrediente de Bravelle®?
- Tomando medicações sobre as quais o seu médico não teve conhecimento?

#### Precauções e Advertências

O uso de Bravelle® pode causar estimulação excessiva e prejudicial dos ovários. Se você observar dor no abdômen (na região abaixo do estômago), informe ao seu médico o mais rápido possível.

Há a possibilidade de que a gravidez, após tratamento com Bravelle®, possa resultar em nascimentos múltiplos (mais do que um bebê). Há, também, maiores chances de aborto.

#### Interações medicamentosas:

O uso de Bravelle® concomitante com o citrato de clomifeno pode aumentar a produção de óvulos.

Quando for utilizado agonista de GnRH para dessensibilização da hipófise, deve-se aumentar a dosagem de Bravelle® para obter uma resposta adequada do ovário.

#### Alterações nos exames laboratoriais

Exceto a determinação dos níveis hormonais de testosterona e hormônios sexuais femininos, não há registros de alterações em outros exames laboratoriais.

#### Pacientes idosos

A indicação do produto não abrange a utilização da medicação para pacientes idosos.

#### Gravidez e Lactação

Bravelle® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou lactantes.

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS”.**

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM MEDICAMENTO”.**

**“NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ E A LACTAÇÃO.”**

**“NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO À SUA SAÚDE.”**

**Como devo usar este medicamento?**

### Aspecto físico

Pó liofilizado: pastilha (tablete), branca ou quase branca.

Solução injetável: líquido incolor e transparente.

Características organolépticas (propriedades que afetam os sentidos e o organismo)

Veja Aspecto físico.

Abra a ampola do diluente. Com o auxílio de uma agulha e seringa esterilizada aspire todo o conteúdo (1ml) e transfira para o frasco com o pó de Bravelle<sup>®</sup>. O pó deve dissolver-se dentro de 2 minutos obtendo uma solução límpida. Deve ser evitada a agitação vigorosa. Se necessário, gire o frasco lentamente entre as mãos. A solução reconstituída deve ser imediatamente aplicada por via subcutânea. Para evitar um grande volume de injeções, até 6 (seis) frascos do pó podem ser reconstituídos (dissolvidos) em uma ampola de diluente de 1 ml. A solução não deve ser utilizada caso contenha partículas ou não esteja límpida.

Se você recebeu prescrição de administrar menotropina altamente purificada ao mesmo tempo em que recebeu a de Bravelle<sup>®</sup>, você pode misturar os dois medicamentos utilizando a mesma ampola de diluente. Você pode injetar os dois medicamentos ao mesmo tempo, ao invés de injetá-los, cada um, em separado.

### **Posologia**

O tratamento com Bravelle<sup>®</sup> deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência na área de fertilidade.

Dependendo do seu progresso e/ou de resposta ao tratamento, seu médico pode decidir em suspender o tratamento com Bravelle<sup>®</sup> e com gonadotropina coriônica (hCG). Nesse caso você será instruída a utilizar um método de anticoncepção de barreira, como por exemplo usar camisinha, ou interromper relações sexuais até que se inicie um novo sangramento menstrual.

#### *Mulheres com Anovulação – Procedimento de Baixa Complexidade:*

O tratamento deve ser iniciado dentro dos primeiros 7 dias do ciclo menstrual e na dose diária de 75 a 150 U.I. e deve continuar por, pelo menos, 7 dias. A dose poderá ser ajustada, dependendo da resposta individual, até no máximo 225 U.I. por dia. Os ajustes de dose não devem ser efetuados mais frequentemente do que cada 7 dias. Quando for obtida uma resposta ótima, deve ser administrada injeção de 5.000 a 10.000 U.I. de gonadotropina coriônica, hCG, um dia após a última injeção de Bravelle<sup>®</sup>.

Para os procedimentos de baixa complexidade como o coito programado, é recomendado manter relações sexuais no mesmo dia da administração do hCG, assim como no dia seguinte. Poderá ser realizada, alternativamente, inseminação intra-uterina.

Seu médico irá monitorar seu tratamento de perto, e por, pelo menos 2 semanas, após você receber o hCG.

#### *Para induzir múltiplo desenvolvimento folicular*

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

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

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

Seu médico irá monitorar o seu tratamento por, pelo menos, 2 semanas após você receber o hCG.

Caso ocorra esquecimento de administração, entrar em contato com o médico.

**“SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.”**

**“NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO”**

**“NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.”**

#### **Quais os males que este medicamento pode causar?**

Como ocorre com outros medicamentos Bravelle®, pode provocar efeitos colaterais, embora nem todas as pacientes possam experimentá-los.

Os efeitos colaterais mais comuns de Bravelle® são: dor de cabeça e dor abdominal.

O tratamento com Bravelle® pode causar uma hiperestimulação prejudicial nos ovários, especialmente em mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).

Os sintomas associados com essa superovulação prejudicial dos ovários são: distensão e desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Podem ocorrer complicações devido à superovulação, tais como eventos relacionados à coagulação sanguínea e torção ou entrelaçamento de um ovário.

Se você experimentar quaisquer desses sintomas, contate imediatamente seu médico, mesmo que tais sintomas se desenvolvam alguns dias após a última injeção recebida.

Outros efeitos colaterais que têm sido observados são: infecção urinária, inflamação da garganta e nasal, rubor (vermelhidão), prisão de ventre, erupção na pele, contrações musculares, dor pélvica, seios intumescidos, sangramento vaginal, distúrbios vaginais e dor.

Reações alérgicas incluindo rubor, dor no local da injeção e outras reações (ferimentos, intumescimento e/ou coceira), podem ocorrer quando se utiliza esse grupo de produtos.

Se você tiver ou experimentar um ou mais desses efeitos colaterais ou qualquer outro efeito indesejado, informe seu médico imediatamente e/ou o profissional de saúde que a trate.

#### **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

No caso da paciente utilizar uma dose maior do que a recomendada pelo médico, entrar em contato com o médico o mais rápido possível, pois pode haver uma hiperestimulação prejudicial nos ovários.

#### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Bravelle® deve ser armazenado em local fresco sob temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C) e protegido da luz, nestas condições permanece viável para uso por 2 anos a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### Características Farmacológicas

#### Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

#### Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

Não foi investigada as propriedades farmacocinéticas de Bravelle® em pacientes com distúrbios renais e hepáticos.

### Resultados de Eficácia

*Estudos comprovam que:*

Os resultados apontam o papel predominante do FSH na indução da produção de  $E_2$  e de sua habilidade de induzir a ovulação mesmo quando estão presentes quantidades insignificantes de LH.<sup>1</sup>

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

A melhora nas taxas de gravidez com FSH foi observada com ou sem o uso de agonistas de GnRH, apesar da magnitude da diferença ser maior na situação de utilização de agonistas de GnRH.<sup>3</sup>

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

### **Referências Bibliográficas:**

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

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

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

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

### **Indicações**

Bravelle<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da infertilidade feminina nas seguintes situações:

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

### **Contraindicações**

Bravelle<sup>®</sup> está contraindicado em mulheres com:

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

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

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

### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

Abra a ampola do diluente. Com o auxílio de uma seringa esterilizada aspire todo o conteúdo (1ml) e transfira para o frasco com o pó de Bravelle<sup>®</sup>. O pó deve dissolver-

se dentro de 2 minutos obtendo uma solução límpida. Deve ser evitada a agitação vigorosa. Se necessário, gire o frasco lentamente entre as mãos.

Para evitar um grande volume de injeções, até 6 (seis) frascos do pó podem ser reconstituídos em uma ampola de diluente de 1 ml. A solução não deve ser utilizada caso contenha partículas ou não esteja límpida.

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

A solução reconstituída deve ser imediatamente aplicada por via subcutânea.

### **Posologia**

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

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

#### *Mulheres com Anovulação – Procedimento de Baixa Complexidade:*

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

O tratamento deve ser iniciado dentro dos primeiros 7 dias do ciclo menstrual e na dose diária de 75 a 150 U.I. e deve continuar por, pelo menos, 7 dias. A dose poderá ser ajustada, dependendo da resposta individual, até no máximo 225 U.I. por dia. Os ajustes de dose não devem ser efetuados mais frequentemente do que cada 7 dias. Quando for obtida uma resposta ótima, deve ser administrada injeção de 5.000 a 10.000 U.I. de gonadotropina coriônica, hCG, um dia após a última injeção de Bravelle®.

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

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

#### *Para induzir múltiplo desenvolvimento folicular:*

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

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

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

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

### **Precauções e Advertências**

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

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

A primeira injeção de Bravelle<sup>®</sup> deverá ser realizada sob supervisão médica direta.

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

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

### **Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO)**

A resposta ovariana excessiva devido ao tratamento com gonadotropina raramente implicará em SHEO a não ser que o hCG seja administrado para iniciar a ovulação. Portanto em casos de hiperestimulação ovariana é prudente não utilizar o hCG e instruir a paciente a não ter relações sexuais ou usar outro método anticoncepcional de barreira por pelo menos 4 dias. A síndrome de hiperestimulação ovariana poderá progredir rapidamente (dentro de 24 horas até vários dias) e tornar-se um evento médico sério, portanto as pacientes devem ser monitoradas por pelo menos 2 semanas após a administração de hCG.

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

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

### Gravidez múltipla

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

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

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

### Perda da gravidez

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

### Gravidez ectópica

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

### Neoplasia no sistema reprodutivo

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

### Malformação congênita

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

### Eventos tromboembólicos

Mulheres com fatores de risco conhecidos sujeitas a eventos tromboembólicos, tais como histórico pessoal ou familiar, obesidade severa (Índice de Massa Corpórea - IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ou trombofilia podem ter um aumento no risco de eventos de tromboembolia venosa ou arterial, durante ou após o tratamento com gonadotropinas. Nestas mulheres, deve-se avaliar o risco-benefício da administração da gonadotropina. Deve-se também observar o fato de que a gravidez por si só, também aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

### **Uso em idosos e crianças**

Bravelle<sup>®</sup> é um medicamento de uso adulto, o qual não têm indicação abrangente para utilização em idosos e crianças.

### Gravidez e Lactação

Bravelle<sup>®</sup> não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou lactentes.

### **Interações medicamentosas**

O uso de Bravelle<sup>®</sup> concomitante com o citrato de clomifeno pode aumentar a resposta folicular.

Quando for utilizado agonista de GnRH para dessensibilização da pituitária, deve-se aumentar a dosagem de Bravelle<sup>®</sup> para obter uma resposta folicular adequada.

### Alterações nos exames laboratoriais

Exceto a determinação dos níveis hormonais de testosterona e esteroides, não há registros de alterações em outros exames laboratoriais.

### **Reações adversas**

Os eventos adversos mais comumente relatados durante o tratamento com Bravelle<sup>®</sup> em estudos clínico são: cefaleia e dor abdominal com incidência em 10% das pacientes, seguido de náusea, hemorragia vaginal, SHEO e distensão abdominal com a incidência de 5 a 9%. A tabela abaixo mostra as principais reações adversas que ocorrem em mais de 1% das mulheres tratadas com Bravelle<sup>®</sup> em estudos clínicos.

<b>Classe de sistema orgânico</b>	<b>Muito comum (&gt;1/10)</b>	<b>Comum (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>
Infecções e infestações.	-	Infecção do trato urinário, rinofaringite
Distúrbios do sistema nervoso.	Cefaleia.	-
Distúrbios vasculares.	-	Rubor.
Distúrbios gastrintestinais.	Dor abdominal.	Náusea, vômito, distensão abdominal, desconforto abdominal, diarreia, constipação.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo.	-	Erupção cutânea.
Distúrbios do tecido conectivo e músculo esquelético.	-	Espasmos musculares.
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas.	-	Hemorragia vaginal, SHEO, dor pélvica, hipersensibilidade mamária, corrimento vaginal.
Distúrbios em geral e no local da administração.	-	Dor, dor no local da injeção e reação (hiperemia, edema e/ou prurido).

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

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

### **Superdose**

Os sintomas da superdosagem não são conhecidos porém, pode-se esperar a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO).

### **Armazenagem**

Bravelle® deve ser armazenado em local fresco sob temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C) e protegido da luz, nestas condições permanece viável para uso por 2 anos a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem.

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. M.S.: 1.2876.0016

**Farmacêutico Responsável:** Helena Satie Komatsu

CRF/SP: 19.714

**Fabricado por:** Ferring GmbH

Wittland 11 - D-24109 – Kiel, Alemanha.

**Embalado por:** Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162 St. Prex, Suíça

**Importado e distribuído por:** Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 - São Paulo –SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800-7724656

