



PERGOVERIS®

alfafolitropina + alfalutropina

Merck S/A

Bula para o profissional de saúde

Solução injetável

(CANETA APLICADORA)

300 UI + 150 UI/0,48 mL

450 UI + 225 UI/0,72 mL

900 UI + 450 UI/1,44 mL

Pergoveris[®]

alfafolitropina (r-hFSH) / alfalutropina (r-hLH)

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de alfafolitropina e alfalutropina em caneta aplicadora preenchida.

300 UI + 150 UI/0,48 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,48 mL de solução injetável e 5 agulhas.

450 UI + 225 UI/0,72 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,72 mL de solução injetável e 7 agulhas.

900 UI + 450 UI/1,44 mL: 1 caneta preenchida com cartucho contendo 1,44 mL de solução injetável e 14 agulhas.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,48 mL de Pergoveris[®] 300 UI + 150 UI contém 21,8 mcg de alfafolitropina* e 6,6 mcg de alfalutropina*, correspondendo a duas doses de 150 UI de r-hFSH e 75 UI de r-hLH.

Cada 0,72 mL de Pergoveris[®] 450 UI + 225 UI contém 32,8 mcg de alfafolitropina* e 9,9 mcg de alfalutropina*, correspondendo a três doses de 150 UI de r-hFSH e 75 de UI de r-hLH.

Cada 1,44 mL de Pergoveris[®] 900 UI + 450 UI contém 65,5 mcg de alfafolitropina* e 19,8 mcg de alfalutropina*, correspondendo a seis doses de 150 UI de r-hFSH e 75 UI de r-hLH.

* A alfafolitropina humana recombinante (r-hFSH) e a alfalutropina humana recombinante (r-hLH) são produzidas em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: sacarose, cloridrato de arginina, poloxâmer, levometionina, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pergoveris[®] é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Em estudos clínicos, a eficácia da combinação de 75 UI de r-hLH e 150 UI de r-hFSH foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico. Pacientes com deficiência grave de FSH e LH foram definidos por níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L e de FSH inferiores a 5 UI/L, de acordo com o dosado em laboratório central. No entanto, deve-se considerar que existem variações entre as dosagens de LH realizadas em laboratórios

diferentes. Nesses ensaios o *endpoint* primário foi a taxa de desenvolvimento folicular por ciclo, que variou de 65 a 87%. O desenvolvimento folicular foi definido como sendo pelo menos um folículo maduro, produção adequada de estradiol na fase folicular e produção adequada de progesterona na fase lútea média.

Em um estudo clínico (Estudo 6253) de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e uma concentração endógena de LH sérico inferior a 1,2 UI/L, a dose apropriada de r-hLH foi investigada. Uma dose diária de 75 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-FSH) resultou em desenvolvimento folicular adequado, como definido acima, em 80% das pacientes. Uma dose diária de 25 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente, pois somente 33% das pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Consequentemente, a administração diária inferior a 150 UI de Pergoveris® (150UI r-hFSH + 75UI r-hLH) pode fornecer atividade de LH insuficiente para garantir o desenvolvimento folicular satisfatório.

A segurança e a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH coadministrado com 150 UI de r-hFSH para indução de desenvolvimento folicular e ovulação em pacientes com LH inferior a 1,2 UI/L foi confirmado no estudo 21008. Dos 24 pacientes que receberam 75 UI de r-hLH por dia, 66,7% obtiveram desenvolvimento folicular adequado, conforme acima definido, enquanto 2 dos 10 pacientes (20%) que receberam placebo obtiveram o mesmo *endpoint*.

No Estudo 21415, trinta e uma pacientes foram tratadas com 75 UI de r-hLH e até 225 UI de r-hFSH em um total de 54 ciclos. A taxa acumulada do desenvolvimento folicular foi de 87,1%. Durante o 1º Ciclo, 21 (67,7%) das 31 pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Das 15 pacientes que continuaram em tratamento no 2º Ciclo, 12 (80,0%) obtiveram o desenvolvimento folicular, enquanto 6 ou 8 pacientes (75%) obtiveram o *endpoint* no 3º Ciclo. Dezesesseis de 31 pacientes (51,6%) obtiveram gravidez clínica e 14 destas gravidezes resultaram em nascimento vivo (87,5%). Assim, o estudo 21415 confirmou a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH em mulheres inférteis com deficiência grave de LH e FSH.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Gonadotrofinas, código ATC: G03GA05 / G03GA07.

Pergoveris® é uma preparação de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) produzida por células geneticamente modificadas de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

Mecanismo de ação

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) são secretados pela hipófise anterior em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. Nas células da teca, o LH estimula a secreção de andrógenos que são transferidos para as células da granulosa para serem convertidos em estradiol (E2) pela aromatase. Nas células da granulosa, o FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos, enquanto a ação do LH está envolvida no desenvolvimento folicular, esteroidogênese e maturação.

Farmacodinâmica

Os níveis de inibina e estradiol aumentam após a administração de r-hFSH, com subsequente indução do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis séricos de inibina é rápido e pode ser observado já no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto os níveis de estradiol levam mais tempo e um aumento é observado apenas a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar após cerca de 4 a 5 dias de

administração diária de r-hFSH e, dependendo da resposta da paciente, o efeito máximo é alcançado cerca de 10 dias após o início da administração de gonadotrofina. O efeito primário resultante da administração de r-hLH é um aumento relacionado à dose da secreção de E2, favorecendo o efeito de r-hFSH no crescimento folicular.

Eficácia clínica

Nos ensaios clínicos, pacientes com insuficiência grave de FSH e LH foram definidas pelo nível sérico de LH endógeno $<1,2$ UI/L, determinado num laboratório central. Nestes ensaios, a taxa de ovulação por ciclo foi 70-75%. Contudo, deve-se ter em conta a existência de variações entre as determinações de LH efetuadas em diferentes laboratórios.

A dose adequada de r-hLH (alfalutropina) foi determinada em um ensaio clínico em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L. A dose diária de 75 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina (r-hFSH)) resultou em desenvolvimento folicular e produção de estrógeno adequados. Uma dose diária de 25 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente. Portanto, a administração diária inferior a 150 UI de Pergoveris® (150UI r-hFSH + 75UI r-hLH) poderá resultar em atividade de LH insuficiente para assegurar um desenvolvimento folicular adequado.

Farmacocinética

Os estudos clínicos com Pergoveris® foram conduzidos com uma formulação liofilizada. Um estudo clínico comparativo entre a formulação liofilizada e a líquida mostrou bioequivalência entre as duas formulações.

Não há interação farmacocinética entre alfafolitropina e alfalutropina quando administradas simultaneamente.

Alfafolitropina

Distribuição

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada do organismo com uma meia-vida final de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no *steady-state* está na faixa de 9 a 11L. Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 66% e a meia-vida terminal aparente está na faixa de 24 a 59 horas. A proporcionalidade da dose após administração subcutânea foi demonstrada até 900 UI. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica a acumulação, atingindo o *steady-state* em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 L/h e cerca de 12% da dose de alfafolitropina é excretada na urina.

Alfalutropina

Distribuição

Após a administração intravenosa, a alfalutropina é rapidamente distribuída com uma meia-vida inicial de aproximadamente 1 hora e eliminada do organismo com uma meia-vida final de cerca de 9 a 11 horas. O volume de distribuição em *steady-state* está na faixa de 5 a 14 L. A alfalutropina mostra uma farmacocinética linear, conforme avaliado pela área sob a curva (AUC), a qual é diretamente proporcional à dose administrada.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 56% e a meia-vida terminal aparente está na faixa de 8 a 21 horas. A proporcionalidade da dose após administração subcutânea foi demonstrada até 450 UI. A farmacocinética da alfalutropina, após administração única e repetida de alfalutropina, é comparável e a taxa de acumulação da alfalutropina é mínima.

Eliminação

A depuração total está em torno de 1,7 a 1,8 L/h, e menos de 5% da dose é excretada na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pergoveris® é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade às substâncias-ativas alfafolitropina e alfalutropina, ou a qualquer um dos excipientes;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou cistos ovarianos não originados por doença do ovário policístico ou de etiologia desconhecida;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Pergoveris® não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como:

- falência ovariana primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com gravidez;
- fibromas uterinos incompatíveis com gravidez.

Categoria de risco X para gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pergoveris® contém substâncias gonadotróficas potentes capazes de causar reações adversas brandas a graves, e deve ser prescrito somente por médicos familiarizados com distúrbios de fertilidade e seu tratamento.

Antes do início do tratamento, a infertilidade da paciente ou do casal e as possíveis contraindicações de uma gravidez devem ser avaliadas. Tratamento específico apropriado deverá ser instituído, em particular, para pacientes que tiverem alguma das seguintes condições:

- hipotireoidismo;
- insuficiência da suprarrenal;
- hiperprolactinemia;

O tratamento com gonadotrofinas requer o comprometimento de médicos e profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de Pergoveris® requer monitorização ecográfica regular da resposta ovariana, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a determinação dos níveis séricos de estradiol. Pode existir um certo grau de variabilidade na resposta individual à administração de FSH/LH, podendo ocorrer uma resposta insuficiente em algumas pacientes. Deve ser utilizada em mulheres a dose mínima eficaz em relação ao objetivo do tratamento. Deve ser utilizada a menor dose eficaz em relação ao objetivo do tratamento para o tratamento das mulheres.

Porfíria

Pacientes com porfíria ou histórico familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizadas durante o tratamento com Pergoveris®. Nestas pacientes, Pergoveris® pode

aumentar o risco de uma crise aguda. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a suspensão do tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS)

A hipertrofia dos ovários em certo grau é um efeito esperado durante a estimulação ovariana controlada, sendo mais comum em pacientes com Síndrome do Ovário Policístico e, normalmente, regride após a tratamento.

A síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) é uma situação clínica distinta da hipertrofia ovariana assintomática. A OHSS é uma síndrome que pode se manifestar em graus crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcante do volume ovariano, elevados níveis séricos de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular, o que pode resultar no acúmulo de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia:

- dor abdominal;
- distensão abdominal;
- hipertrofia ovariana grave;
- aumento de peso;
- dispneia;
- oligúria;
- sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia.

A avaliação clínica pode revelar:

- hipovolemia;
- hemoconcentração;
- desequilíbrio eletrolítico;
- ascite;
- hemoperitônio;
- derrame pleural;
- hidrotórax;
- distensão pulmonar aguda;
- eventos tromboembólicos.

Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovariana e eventos tromboembólicos, tais quais embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio.

Fatores de risco para o desenvolvimento de OHSS incluem pouca idade, baixa massa corporal, síndrome do ovário policístico, altas doses de gonadotrofinas exógenas, altos níveis ou rápido crescimento nos níveis de estradiol (> 900 pg/mL ou 3300 pmol/L em anovulação). Episódios anteriores de OHSS e grande número de folículos ovarianos em desenvolvimento (3 folículos ≥ 14 mm de diâmetro na anovulação).

A adesão à dosagem recomendada de FSH e ao regime de administração de Pergoveris® podem minimizar a incidência de hiperestimulação ovariana. A monitorização do tratamento por ultrassom, assim como a medição de estradiol são recomendados para identificação precoce dos fatores de risco.

Há evidências de que o hCG tem importante papel no gatilho da OHSS e que essa síndrome pode ser mais grave e mais prolongada caso ocorra gravidez. Outros sinais de OHSS a serem considerados são nível sérico de estradiol > 5500 pg/mL ou > 20200 pmol/L ou ≥ 40 folículos por estímulo e, nesses casos, recomenda-se a não administração de hCG para indução da ovulação e que a paciente se abstenha de relações sexuais sem uso de contraceptivos físicos por, pelo menos, 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em menos de 24 horas) ou pode levar vários dias para se tornar um evento médico grave. É mais comum de acontecer após a suspensão do tratamento hormonal, sendo o maior risco entre o 7º e o 10º dia após o fim do tratamento. Geralmente, a OHSS cessa espontaneamente, com o início do fluxo menstrual. As pacientes devem ser acompanhadas por, pelo menos, 2 semanas após a administração do hCG.

Se ocorrer OHSS grave, deve-se suspender o tratamento com gonadotrofinas, caso o tratamento esteja em andamento. A paciente deverá ser hospitalizada para que o tratamento específico para OHSS seja iniciado. Esta síndrome apresenta maior incidência em mulheres com doença do ovário policístico.

Quando o risco de OHSS é identificado, deve ser considerada a possibilidade de descontinuar o tratamento.

Torção ovariana

Torção ovariana foi relatada após o tratamento com outras gonadotrofinas. Isso pode estar associado a outros fatores de risco, como OHSS, gravidez, cirurgia abdominal anterior, histórico de torção ovariana, cisto ovariano anterior ou atual e síndrome do ovário policístico. Danos ao ovário devido ao suprimento sanguíneo reduzido podem ser limitados pelo diagnóstico precoce e distorção imediata.

Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla é aumentada quando comparada à concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. Gravidez múltipla, especialmente de ordem maior, aumentam os riscos adversos maternos e perinatais. A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se monitorização cuidadosa da resposta ovariana. A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se monitorização cuidadosa da resposta ovariana.

As pacientes devem ser avisadas do risco potencial de gravidez múltipla antes de iniciarem o tratamento. Quando o risco de gravidez múltipla é identificado, deve ser considerada a possibilidade de descontinuar o tratamento.

Perda da gravidez

A incidência de perda da gravidez inicial ou aborto é mais elevada em pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação do que na população normal.

Gravidez ectópica

Mulheres com histórico de doença tubária apresentam risco de gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após Técnicas de Reprodução Assistida apresentou valores maiores do que pacientes na população geral.

Neoplasias no sistema reprodutor

Foram relatadas neoplasias no ovário e em outros órgãos do sistema reprodutor, benignos e malignos, em mulheres submetidas a regimes terapêuticos múltiplos para o tratamento da

infertilidade. Não se sabe se o tratamento com gonadotrofinas aumenta o risco basal destes tumores em mulheres inférteis.

Malformações congênitas

A prevalência de malformações congênitas após técnicas de reprodução assistida pode ser levemente superior quando comparada às concepções espontâneas. Acredita-se que isto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (como idade materna avançada e características do esperma) e por gravidez múltipla.

Eventos tromboembólicos

Em mulheres com histórico ou passando por problemas tromboembólicos ou que possuem fatores de riscos conhecidos para este problema, como as que apresentem antecedentes familiares, trombofilia ou obesidade severa (IMC $>30\text{kg/m}^2$), o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar o risco. Nestes casos, deverá ser analisada a relação risco/benefício da administração de gonadotrofinas. Deve ser observado, no entanto, que a própria gravidez, tal qual a ocorrência de OHSS, aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população pediátrica.

Idosos

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população idosa. A segurança e a eficácia de Pergoveris® nesta população não foi estabelecida.

Pacientes com insuficiência renal/hepática

A segurança, eficácia e farmacocinética de Pergoveris® não foram estabelecidas para pacientes com insuficiência renal/hepática.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é esperado que este medicamento afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Gravidez e aleitamento

Pergoveris® não deve ser administrado durante a gravidez ou o aleitamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida não pode ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida pode ser administrado concomitantemente com medicamento à base de alfafolitropina em injeções separadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2 a 8 °C) e proteger da luz. Não congelar.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após aberto, válido por 28 dias, desde que armazenado em temperatura de até 30°C.

Anote na caneta preenchida de Pergoveris® a data do primeiro dia de uso. Jogue fora a caneta depois de passados 28 dias da primeira abertura, mesmo que ainda contenha medicamento. No final do tratamento, qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Pergoveris® é apresentado como uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada em caneta preenchida pronta para uso. Não utilize Pergoveris® se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração, se o líquido contiver partículas ou se não estiver límpido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Pergoveris® deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios de fertilidade.

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH, o objetivo da terapia com Pergoveris® é promover o desenvolvimento folicular seguido da maturação final após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Pergoveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Se a paciente for amenorreica e tiver uma reduzida secreção de estrógeno endógena, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 150 UI r-hFSH / 75 UI r-hLH. Caso seja utilizada diariamente uma dose inferior à recomendada, a resposta folicular pode ser insatisfatória, pois a quantidade de alfolutropina pode ser insuficiente.

O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada pela medição das dimensões do folículo por meio de ecografia e do nível de estrógeno.

Caso um aumento da dose de FSH seja considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado preferencialmente após intervalos de 7 a 14 dias e com incrementos de 37,5 a 75 UI, utilizando um medicamento contendo alfolitropina. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos por até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 mcg de r-hCG ou 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de Pergoveris®. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução assistida com base na avaliação do caso clínico pelo médico.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e indica-se não administração do hCG. O tratamento deve ser reiniciado em um outro ciclo, e deve ser avaliado pelo médico a administração de uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

Modo de usar

Pergoveris® deve ser administrado por via subcutânea. A primeira injeção deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração só deve ser efetuada por pacientes que estejam devidamente orientadas e que tenham acesso às recomendações de um especialista.

Para instruções sobre a administração com a caneta, ver o “GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Distúrbios do sistema nervoso

Reação muito comum ($> 1/10$): Cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Exacerbação ou agravamento da asma.

Distúrbios gastrointestinais

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cólicas e distensão abdominal.

Distúrbios Vasculares

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Tromboembolismo normalmente associado com síndrome de hiperestimulação ovariana grave (OHSS).

Alterações no local de administração

Reação muito comum ($> 1/10$): Reações leves a graves no local da injeção (dor, rubor, hematomas, eritema, edema e irritação).

Distúrbios do sistema imune

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Reações alérgicas sistêmicas leves (formas ligeiras de eritema como o cutâneo, edema, urticária, dificuldades respiratórias). Foram também notificados casos graves de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e choques.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Reação muito comum ($> 1/10$): Cistos ovarianos.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Dor mamária, dor pélvica, OHSS leve a moderada.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): OHSS grave.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Complicações de OHSS grave.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os efeitos da superdose de Pergoveris[®] são desconhecidos. No entanto, pode-se admitir a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0089.0360

Importado e registrado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Produzido por:
Merck Serono S.p.A – Bari – Itália

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/11/2025.



GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO

Índice

Informações importantes sobre a caneta preenchida de Pergoveris®

Como utilizar o seu diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris®

Etapas 1 Reúna seus materiais

Etapas 2 Prepare-se para a injeção

Etapas 3 Coloque sua agulha

Etapas 4 Selecione sua dose

Etapas 5 Injete sua dose

Etapas 6 Remova a agulha após a injeção

Etapas 7 Após a injeção

Etapas 8 Guarde a caneta preenchida de Pergoveris®

Diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris®

Informações importantes sobre a caneta preenchida de Pergoveris®

- Leia as Instruções de Uso e a Bula antes de utilizar a sua caneta preenchida de Pergoveris®.
- Sempre siga todas as orientações destas Instruções de Uso e de treinamentos fornecidos pelo seu profissional de saúde, pois podem diferir da sua experiência anterior. Esta informação permitirá evitar erros no tratamento ou possíveis lesões e/ou contaminações pela picada da agulha.
- A caneta preenchida de Pergoveris® destina-se apenas à injeção subcutânea.
- Utilize a caneta preenchida de Pergoveris® apenas se um profissional de saúde o instruir.
- O profissional de saúde lhe dirá quantas canetas preenchidas de Pergoveris® você necessita para completar o seu tratamento.
- Administre a si mesmo a injeção seguindo os dias e horários recomendados pelo profissional da saúde.

- A caneta é fornecida em três apresentações multidosas diferentes:

(300 UI + 150 UI)/0,48 ml	• Contém 0,48 ml de solução de Pergoveris®. • Contém 300 UI de alfafolitropina e 150 UI de alfalutropina.
(450 UI + 225 UI)/0,72 ml	• Contém 0,72 ml de solução de Pergoveris®. • Contém 450 UI de alfafolitropina e 225 UI de alfalutropina.
(900 UI + 450 UI)/1,44 ml	• Contém 1,44 ml de solução de Pergoveris®. • Contém 900 UI de alfafolitropina e 450 UI de alfalutropina.

Nota:

- A dose máxima que você pode selecionar é de 300 UI para a apresentação (300 UI + 150 UI)/0,48 ml.
- A dose máxima que você pode selecionar é de 450 UI para as apresentações (450 UI + 225 UI)/0,72 mL e (900 UI + 450 UI)/1,44 ml.
- O botão de ajuste de dose gira em incrementos de 12,5 UI para ajustar a dose pretendida.

Consulte a bula para mais informações sobre o esquema de doses recomendado e siga sempre a dose prescrita pelo seu médico.

- Os números que aparecem no **visor da dose** apresentam o número de Unidades Internacionais ou UI e indicam a dose de alfafolitropina. O seu profissional de saúde informará quantas UI de alfafolitropina devem ser injetadas diariamente.
- Os números exibidos no **visor da dose** ajudarão você a:

- Selecionar a dose que lhe foi prescrita (Figura 1).

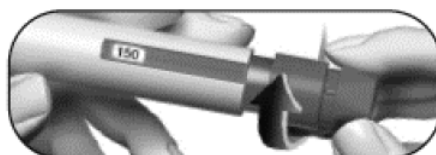


Fig. 1

- Verificar se realizou uma injeção completa (Figura 2).



Fig. 2

- Ler a dose remanescente a ser injetada com uma segunda caneta (Figura 3).



Fig. 3

- Remova a agulha da caneta imediatamente após cada injeção.

Não reutilize as agulhas.

Não compartilhe a caneta e/ou agulhas com outra pessoa.

Não use a caneta preenchida de Pergoveris® se a mesma tiver caído ou se a caneta estiver rachada ou danificada, pois pode causar lesões e/ou contaminações.

Como utilizar o seu diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris®

Você encontrará um diário de tratamento ao final deste guia. Use o diário para registrar a quantidade diária injetada.

Injetar uma quantidade incorreta do medicamento pode afetar seu tratamento.

- Registre o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e a apresentação da sua caneta (coluna 4).
- Registre a dose que lhe foi prescrita (coluna 5).
- Verifique se selecionou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).
- Depois da injeção, leia o número apresentado no **visor da dose**.
- Confirme se administrou uma injeção completa (coluna 7) ou registre o número apresentado no **visor da dose** se for diferente de “0” (coluna 8).
- Quando necessário, injete-se utilizando uma segunda caneta, selecionando a dose restante escrita na seção “Quantidade a ajustar para a segunda injeção” (coluna 8).
- Registre esta dose restante na seção “**Quantidade ajustada para injetar**” na linha seguinte (coluna 6).

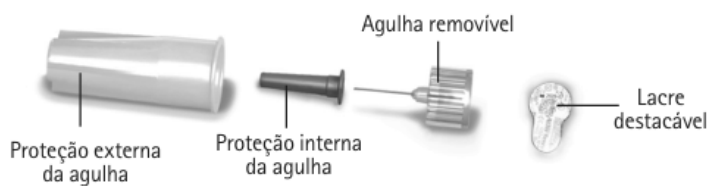
Usar o diário de tratamento para registrar suas injeções diárias permite que você verifique todos os dias se administrou a dose prescrita completa.

Veja a seguir exemplo de registro diário utilizando caneta de (450 UI + 225 UI)/0,72 ml:

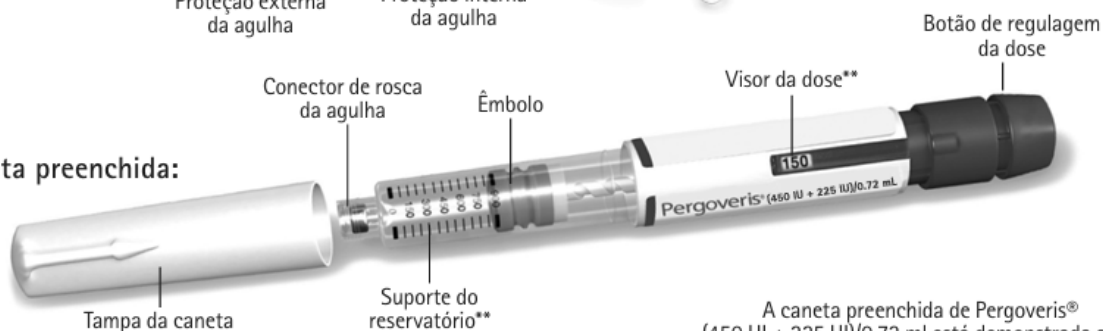
1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Apresentação da caneta (300 UI + 150 UI)/0,48 ml (450 UI + 225 UI)/0,72 ml (900 UI + 450 UI)/1,44 ml	5 Dose prescrita	6 7 8 Visor da dose		
					Quantidade ajustada para injetar	Quantidade a ajustar para a segunda injeção 	
Nº 1	10/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/ 75 UI	150	☒ valor "0", injeção completa	☐ Valor diferente de "0", necessita segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
Nº 2	11/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/ 75 UI	150	☒ valor "0", injeção completa	☐ Valor diferente de "0", necessita segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
Nº 3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	225 UI/ 112,5 UI	225	☐ valor "0", injeção completa	☒ Valor diferente de "0", necessita segunda injeção. Injete esta quantidade 75 usando uma caneta nova.
Nº 3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	N/A	75	☒ valor "0", injeção completa	☐ Valor diferente de "0", necessita segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.

Familiarize-se com sua caneta preenchida de Pergoveris®

Sua agulha*:



Sua caneta preenchida:



A caneta preenchida de Pergoveris®
(450 UI + 225 UI)/0,72 ml está demonstrada aqui.

*Apenas para fins ilustrativos.

**Os números no visor da dose e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI) do medicamento.

Etapa 1 Reúna seus materiais

- 1.1 Deixe a caneta preenchida à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de utilizar para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.

Não use micro-ondas ou outro elemento de aquecimento para aquecer a caneta.

- 1.2 Prepare uma área limpa e uma superfície plana, como uma mesa ou bancada, em uma área bem iluminada.
- 1.3 Você também necessitará de (não incluído na embalagem):
- Gaze ou algodão com álcool e um recipiente para objetos cortantes (Figura 4).
- 1.4 Lave as mãos com água e sabão e seque-as bem (Figura 5).
- 1.5 Remova a caneta preenchida de Pergoveris® da embalagem com a mão.

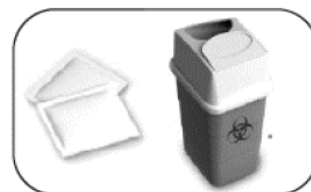


Fig. 4



Fig. 5

Não use nenhuma ferramenta, o uso de ferramentas pode danificar a caneta.

- 1.6 Verifique se o nome na caneta preenchida diz Pergoveris®.
- 1.7 Verifique a data de validade no rótulo da caneta (Figura 6).

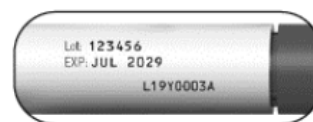


Fig. 6

Não utilize a caneta preenchida de Pergoveris® se o prazo de validade tiver expirado ou se a caneta preenchida não indicar Pergoveris®.

Etapa 2 Prepare-se para a injeção

- 2.1 Retire a tampa da caneta (Figura 7).
- 2.2 Verifique se o medicamento é límpido, incolor e não contém partículas.

Não use a caneta preenchida se o medicamento mudar de cor ou estiver turvo, pois isso pode ser sinal de contaminação e levar a uma infecção pelo uso.

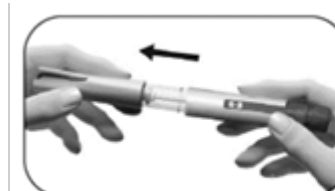


Fig. 7



Fig. 8

- 2.3 Verifique se o **visor da dose** está definido para “0” (Figura 8).

Escolha o local da injeção:

- 2.4 O seu profissional de saúde deve mostrar-lhe os locais de aplicação, que devem ser preferencialmente na zona abdominal (Figura 9). Para minimizar a irritação da pele, selecione um local de aplicação diferente a cada dia.
- 2.5 Limpe a pele no local da injeção com uma gaze ou algodão embebido em álcool.

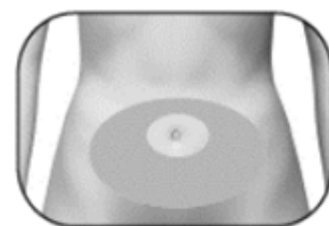


Fig. 9

Não toque ou cubra a pele limpa.

Etapa 3 Coloque sua agulha

Importante: Certifique-se sempre de usar uma agulha nova para cada injeção. A reutilização de agulhas pode causar infecções.

- 3.1 Pegue uma agulha nova. Use apenas as agulhas de “uso único” fornecidas.
- 3.2 Verifique se a proteção externa da agulha não está danificada.
- 3.3 Segure com firmeza na proteção externa da agulha.
- 3.4 Verifique se o lacre destacável da proteção externa da agulha não está danificado ou solto e se a data de validade não expirou (Figura 10).
- 3.5 Remova o lacre destacável (Figura 11).

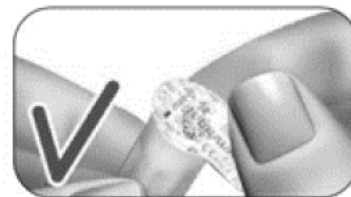


Fig. 10



Fig. 11

Não use a agulha se estiver danificada, vencida ou se a proteção externa da agulha ou o lacre destacável estiverem danificados ou soltos. O uso de agulhas vencidas ou agulhas com lacre ou proteção externa danificados pode causar infecção por possíveis contaminações. Descarte-a em um recipiente para eliminação de objetos cortantes e pegue uma agulha nova.

- 3.6 Rosqueie a proteção externa da agulha ao conector de rosca da caneta preenchida de Pergoveris® até sentir uma ligeira resistência (Figura 12).

Não aperte a agulha com muita força; poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

- 3.7 Remova a proteção externa da agulha puxando-a cuidadosamente (Figura 13).
- 3.8 Separe a proteção para ser utilizada mais tarde (Figura 14).

Não descarte a proteção externa da agulha, pois irá utilizá-la após a aplicação para a retirada da agulha da caneta preenchida, uma vez que isso irá prevenir possíveis lesões e/ou contaminações pela picada da agulha.

- 3.9 Segure a caneta preenchida de Pergoveris® com a agulha virada para cima (Figura 15).
- 3.10 Remova cuidadosamente a proteção interna verde e descarte-a (Figura 16).



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15

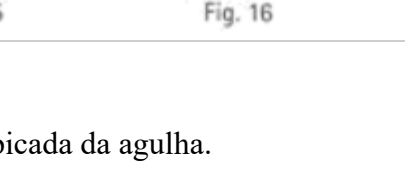


Fig. 16

Não reencape a agulha com a proteção interna verde da agulha, pois isso pode levar a possíveis lesões e/ou contaminações pela picada da agulha.

- 3.11 Examine atentamente a ponta da agulha para ver se há minúscula(s) gota(s) de líquido.

Se	Então
Estiver usando uma nova caneta	Verifique se há uma gota de líquido na ponta da agulha (Figura 17). • Se você observar uma pequena gota, avance para a Etapa 4 Selecione sua dose. • Se você não observar uma pequena gota na ponta da agulha ou perto dela, execute as etapas na próxima página para remover o ar do sistema.
Estiver reutilizando uma caneta	NÃO é necessário verificar se há uma gota de líquido. Prossiga diretamente para a Etapa 4 Selecione sua dose.

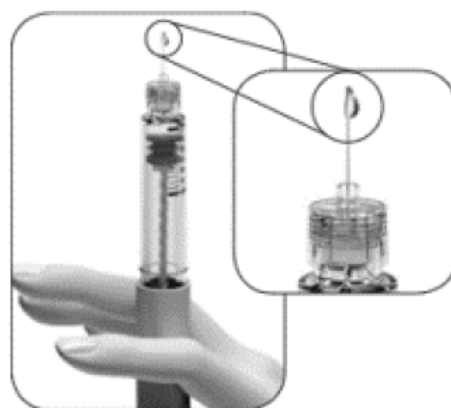


Fig. 17

Se você não observar pequena(s) gota(s) de líquido na ponta da agulha ou em sua proximidade ao usar uma nova caneta:

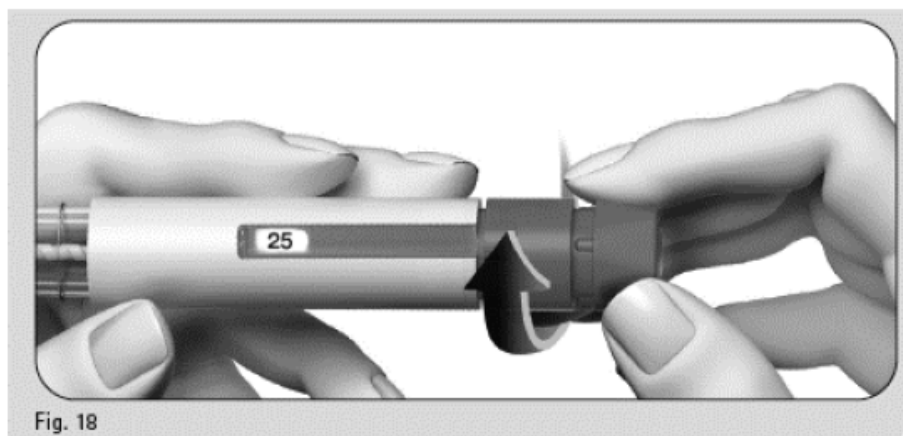


Fig. 18

1. Gire suavemente o botão de regulação da dose para a frente até ler “25” no **visor da dose** (Figura 18).
 - Você pode girar o botão de ajuste de dose para trás se você foi além de “25”.

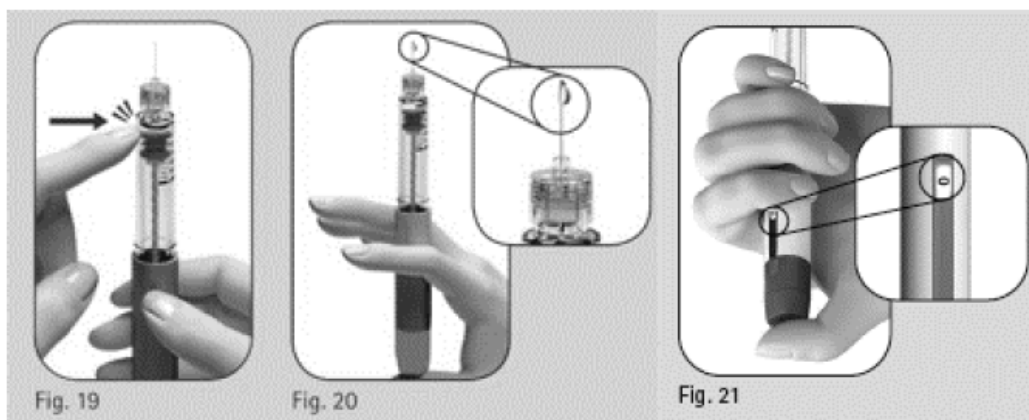


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Figura 19).
4. Pressione o botão regulagem da dose **até o fim**. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Figura 20).
5. Verifique se o **visor da dose** indica “0” (Figura 21).
6. Prossiga para a **Etapa 4 Selecione sua dose**.

Se uma pequena gota de líquido não aparecer, entre em contato com seu profissional de saúde.

Etapa 4 Selecione sua dose

- 4.1** Gire suavemente o botão de regulagem da dose até que a dose pretendida seja exibida no **visor da dose**.
- Exemplo: Se a sua dose pretendida for “150” UI, confirme se o **visor da dose** indica “150” (Figura 22). Injetar uma quantidade incorreta do medicamento pode afetar seu tratamento.



Fig. 22

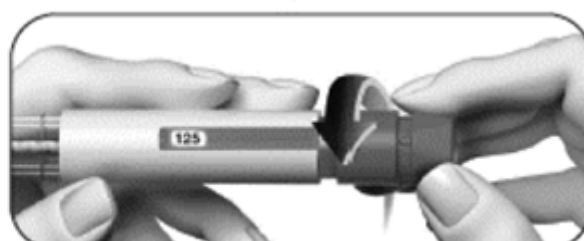


Fig. 23

- Gire o botão de regulagem da dose para frente para selecionar (Figura 22).
- Você pode girar o botão de regulagem da dose para trás se você foi além da dose pretendida (Figura 23).

- 4.2** Verifique se o **visor da dose** exibe sua dose prescrita completa antes de passar para a próxima etapa.

Etapa 5 Injete sua dose

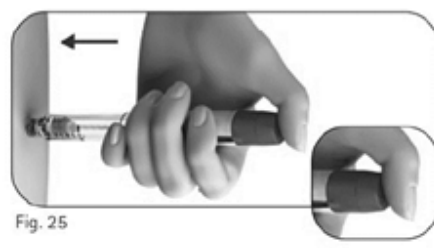
Importante: Injete a dose conforme você foi instruído pelo seu profissional de saúde.

- 5.1** Introduza lenta e completamente a agulha na pele em um ângulo de 90° (Figura 24).



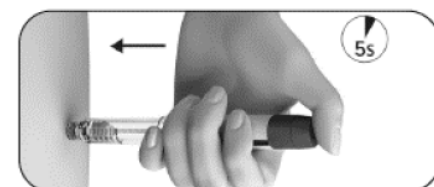
Fig. 24

- 5.2** Coloque o polegar no meio do botão de regulagem da dose. Pressione lentamente o botão de regulagem da dose até o fim e mantenha-o pressionado para administrar a injeção completa (Figura 25).

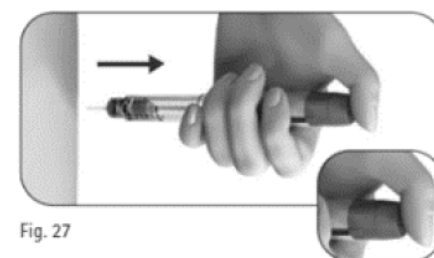


Nota: Quanto maior a dose, mais tempo levará para injetar.

- 5.3** Mantenha o botão de regulagem da dose pressionado por no mínimo 5 segundos antes de remover a agulha da pele (Figura 26).



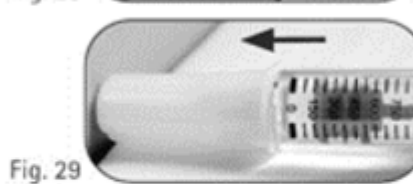
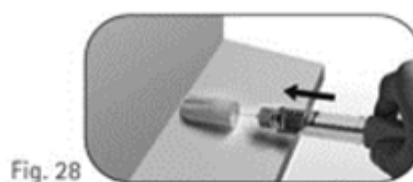
- O número indicado no **visor da dose** retornará a “0”.
- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **enquanto mantém o botão de regulagem da dose pressionado** (Figura 27).
- Quando a agulha estiver fora da pele, solte o botão de regulagem da dose.



Não solte o botão de regulagem da dose até remover a agulha da pele.

Etapa 6 Remova a agulha após a injeção

- 6.1** Coloque a proteção externa da agulha em uma superfície plana.
- 6.2** Segure firmemente a caneta preenchida de Pergoveris® com uma mão e deslize a agulha para dentro da proteção externa da agulha (Figura 28).
- 6.3** Continue empurrando a agulha com a proteção contra uma superfície firme até ouvir um “clique” (Figura 29).
- 6.4** Segure a proteção externa e desenrosque a agulha girando-a na direção oposta (Figura 30).
- 6.5** Descarte a agulha usada com segurança em um recipiente para eliminação de objetos cortantes (Figura 31). Manuseie com cuidado para evitar se perfurar com a agulha.



Não reutilize ou compartilhe qualquer agulha com outra pessoa.

Etapa 7 Após a injeção

7.1 Verifique se você aplicou uma dose completa:

- Verifique se o **visor da dose** mostra “0” (Figura 32).

Se o **visor da dose** mostrar “0”, você completou sua dose. Se o **visor da dose** mostrar um número superior a “0”, a caneta preenchida de Pergoveris® está vazia. Você não recebeu a dose prescrita completa e deve executar a etapa 7.2 abaixo.



Fig. 32

7.2 Complete uma injeção parcial (somente quando necessário):

- O **visor da dose** indicará a quantidade que falta para injetar usando uma nova caneta. No exemplo mostrado, a quantidade que falta é “50” UI (Figura 33).
- Para completar a dose com uma segunda caneta, repita as etapas 1 a 8.



Fig. 33

Etapa 8 Guarde a caneta preenchida de Pergoveris®

8.1 Coloque a tampa da caneta de volta na caneta (Figura 34).

8.2 Guarde a caneta na embalagem original em local seguro e conforme indicado na bula.

8.3 Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu profissional de saúde como descartá-lo.

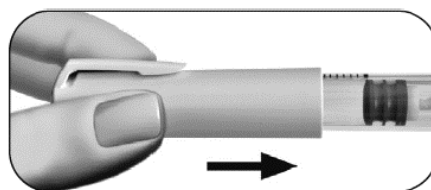


Fig. 34

Não guarde a caneta com a agulha ainda acoplada, pois isso pode causar infecção.

Não reutilize a caneta preenchida de Pergoveris® se a mesma tiver caído ou se a caneta estiver rachada ou danificada, pois pode causar lesões e/ou contaminações.

Contate o seu profissional de saúde se tiver dúvidas.

Diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris®

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Apresentação da caneta (300 UI + 150 UI)/0,48 ml (450 UI + 225 UI)/0,72 ml (900 UI + 450 UI)/1,44 ml	5 Dose prescrita	6 7 Visor da dose		8
					Quantidade ajustada para injetar	 Quantidade a ajustar para a segunda injeção	
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			☐ valor “0”, injeção completa	☐ Valor diferente de “0”, necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.

PERGOVERIS®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/11/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/11/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Contraindicações; Advertências e precauções; Cuidados de armazenamento do medicamento. VP/VPS: Apresentações; Composição; Dizeres legais; Guia de instruções de uso.	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
30/11/2023	1355069/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2023	1355069/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?. VPS: Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Contraindicações, Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Cuidados de armazenamento do medicamento; Posologia e modo de usar; Reações adversas. VP/VPS: Apresentações; Composição (ajuste DCBs); Dizeres legais; Guia de instruções de uso.	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI

PERGOVERIS®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2021	1398734/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2021	1398734/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Reações adversas (alerta VigiMed)	VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
20/05/2019	0446815/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1851551/17-7	1928 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	Resolução-RE 3.400/2018 (DOU 17/12/2018)	Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico da forma farmacêutica solução injetável em canetas preenchidas	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
17/10/2016	2395944/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2016	2395944/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Reações adversas. VP/VPS: Composição (ajuste DCBs); Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U
19/06/2014	0486045/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2014	0486045/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm, Resp.).	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U

PERGOVERIS®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2013	0852995/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2013	0852995/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm, Resp.).	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U
08/05/2013	0359975/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2009	691699/09-6	1529 - Produto biológico - registro de produto	19/07/2010 (Resolução - RE 3385/1010)	Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U



PERGOVERIS®
alfafolitropina + alfalutropina

Merck S/A
Bula para o profissional de saúde

Pó liofilizado para solução injetável
150 UI + 75 UI

Pergoveris®

alfafolitropina (r-hFSH) / alfalutropina (r-hLH)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável e diluente.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de pó liofilizado e 1 frasco-ampola de diluente.

O frasco-ampola de pó liofilizado contém 150 UI de alfafolitropina e 75 UI de alfalutropina.

O frasco-ampola de diluente contém 1 mL de água para injetáveis.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Pergoveris® contém:

alfafolitropina* (r-hFSH).....150 UI

alfalutropina* (r-hLH).....75 UI

* A alfafolitropina humana recombinante (r-hFSH) e a alfalutropina humana recombinante (r-hLH) são produzidas em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: sacarose, polissorbato 20, levometionina, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio.

Diluente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pergoveris® é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Em estudos clínicos, a eficácia da combinação de 75 UI de r-hLH e 150 UI de r-hFSH foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico. Pacientes com deficiência grave de FSH e LH foram definidos por níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L e de FSH inferiores a 5 UI/L, de acordo com o dosado em laboratório central. No entanto, deve-se considerar que existem variações entre as dosagens de LH realizadas em laboratórios diferentes. Nesses ensaios, o *endpoint* primário foi a taxa de desenvolvimento folicular por ciclo, que variou de 65 a 87%. O desenvolvimento folicular foi definido como sendo pelo menos um folículo maduro, produção adequada de estradiol na fase folicular e produção adequada de progesterona na fase lútea média.

Em um estudo clínico (Estudo 6253) de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e uma concentração endógena de LH sérico inferior a 1,2 UI/L, a dose apropriada de r-hLH foi investigada. Uma dose diária de 75 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-FSH) resultou em desenvolvimento folicular adequado, como definido acima, em 80% das pacientes. Uma dose diária de 25 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente, pois somente 33% das pacientes

obtiveram o desenvolvimento folicular. Consequentemente, a administração diária inferior a 150 UI de Pergoveris® (150UI r-hFSH + 75UI r-hLH) pode fornecer atividade de LH insuficiente para garantir o desenvolvimento folicular satisfatório.

A segurança e a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH coadministrado com 150 UI de r-hFSH para indução de desenvolvimento folicular e ovulação em pacientes com LH inferior a 1,2 UI/L foi confirmado no estudo 21008. Dos 24 pacientes que receberam 75 UI de r-hLH por dia, 66,7% obtiveram desenvolvimento folicular adequado, conforme acima definido, enquanto 2 dos 10 pacientes (20%) que receberam placebo obtiveram o mesmo *endpoint*.

No Estudo 21415, trinta e uma pacientes foram tratadas com 75 UI de r-hLH e até 225 UI de r-hFSH em um total de 54 ciclos. A taxa acumulada do desenvolvimento folicular foi de 87,1%. Durante o 1º Ciclo, 21 (67,7%) das 31 pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Das 15 pacientes que continuaram em tratamento no 2º Ciclo, 12 (80,0%) obtiveram o desenvolvimento folicular, enquanto 6 ou 8 pacientes (75%) obtiveram o *endpoint* no 3º Ciclo. Dezesesseis de 31 pacientes (51,6%) obtiveram gravidez clínica e 14 destas gravidezes resultaram em nascimento vivo (87,5%). Assim, o estudo 21415 confirmou a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH em mulheres inférteis com deficiência grave de LH e FSH.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Gonadotrofinas, código ATC: G03GA05 / G03GA07.

Pergoveris® é uma preparação de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) produzida por células geneticamente modificadas de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

Mecanismo de ação

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) são secretados pela hipófise anterior em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e desempenham um papel complementar no desenvolvimento folicular e na ovulação. Nas células da teca, o LH estimula a secreção de andrógenos que são transferidos para as células da granulosa para serem convertidos em estradiol (E2) pela aromatase. Nas células da granulosa, o FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos, enquanto a ação do LH está envolvida no desenvolvimento folicular, esteroidogênese e maturação.

Farmacodinâmica

Os níveis de inibina e estradiol aumentam após a administração de r-hFSH, com subsequente indução do desenvolvimento folicular. O aumento dos níveis séricos de inibina é rápido e pode ser observado já no terceiro dia de administração de r-hFSH, enquanto os níveis de estradiol levam mais tempo e um aumento é observado apenas a partir do quarto dia de tratamento. O volume folicular total começa a aumentar após cerca de 4 a 5 dias de administração diária de r-hFSH e, dependendo da resposta da paciente, o efeito máximo é alcançado cerca de 10 dias após o início da administração de gonadotrofina. O efeito primário resultante da administração de r-hLH é um aumento relacionado à dose da secreção de E2, favorecendo o efeito de r-hFSH no crescimento folicular.

Eficácia clínica

Nos ensaios clínicos, pacientes com insuficiência grave de FSH e LH foram definidas pelo nível sérico de LH endógeno <1,2 UI/L, determinado num laboratório central. Nestes ensaios, a taxa de ovulação por ciclo foi 70-75%. Contudo, deve-se ter em conta a existência de variações entre as determinações de LH efetuadas em diferentes laboratórios.

A dose adequada de r-hLH (alfalutropina) foi investigada em um estudo clínico de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L. A dose diária de 75 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina (r-hFSH)) resultou em desenvolvimento folicular e produção de estrógeno adequados. Uma dose diária de 25 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente. Portanto, dose diária inferior a um frasco de Pergoveris® (150UI r-hFSH + 75UI r-hLH) poderá resultar em atividade de LH insuficiente para assegurar um desenvolvimento folicular adequado.

Farmacocinética

Os estudos clínicos com Pergoveris® foram conduzidos com uma formulação liofilizada. Um estudo clínico comparativo entre a formulação liofilizada e a líquida mostrou bioequivalência entre as duas formulações.

Não há interação farmacocinética entre alfafolitropina e alfalutropina quando administradas simultaneamente.

Alfafolitropina

Distribuição

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no fluido do espaço extracelular com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada do organismo com uma meia-vida final de 14 a 17 horas. O volume de distribuição no *steady-state* está na faixa de 9 a 11 L. Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 66% e a meia-vida terminal aparente está na faixa de 24 a 59 horas. A proporcionalidade da dose após administração subcutânea foi demonstrada até 900 UI. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica seu acúmulo, atingindo o *steady-state* em 3 a 4 dias.

Eliminação

A depuração total é de 0,6 L/h e cerca de 12% da dose de alfafolitropina é excretada na urina.

Alfalutropina

Distribuição

Após a administração intravenosa, a alfalutropina é rapidamente distribuída com uma meia-vida inicial de aproximadamente 1 hora e eliminada do organismo com uma meia-vida final de cerca de 9 a 11 horas. O volume de distribuição em *steady-state* está na faixa de 5 a 14 L. A alfalutropina mostra uma farmacocinética linear, conforme avaliado pela área sob a curva (AUC), a qual é diretamente proporcional à dose administrada.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 56% e a meia-vida terminal aparente está na faixa de 8 a 21 horas. A proporcionalidade da dose após administração subcutânea foi demonstrada até 450 UI. A farmacocinética da alfalutropina, após administração única e repetida de alfalutropina, é comparável e a taxa de acúmulo da alfalutropina é mínima.

Eliminação

A depuração total está em torno de 1,7 a 1,8 L/h, e menos de 5% da dose é excretada na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pergoveris® é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade às substâncias-ativas alfafolitropina e alfalutropina, ou a qualquer um dos excipientes;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou cistos ovarianos não originados por doença do ovário policístico ou de etiologia desconhecida;

- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Pergoveris® não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como:

- falência ovariana primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com gravidez;
- fibromas uterinos incompatíveis com gravidez.

Categoria de risco X para gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pergoveris® contém substâncias gonadotróficas potentes capazes de causar reações adversas brandas a graves, e deve ser prescrito somente por médicos familiarizados com distúrbios de fertilidade e seu tratamento.

Antes do início do tratamento, a infertilidade da paciente ou do casal e as possíveis contraindicações de uma gravidez devem ser avaliadas. Tratamento específico apropriado deverá ser instituído, em particular, para pacientes que tiverem alguma das seguintes condições:

- hipotireoidismo;
- insuficiência da suprarrenal;
- hiperprolactinemia;

O tratamento com gonadotrofinas requer o comprometimento de médicos e profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de Pergoveris® requer monitorização ecográfica regular da resposta ovariana, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a determinação dos níveis séricos de estradiol. Pode existir um certo grau de variabilidade na resposta individual à administração de FSH/LH, podendo ocorrer uma baixa resposta em algumas pacientes. Deve ser utilizada a menor dose eficaz em relação ao objetivo do tratamento para o tratamento das mulheres.

Porfíria

Pacientes com porfíria ou histórico familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizadas durante o tratamento com Pergoveris®. Nestas pacientes, Pergoveris® pode aumentar o risco de uma crise aguda. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a suspensão do tratamento.

Síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS)

A hipertrofia dos ovários em certo grau é um efeito esperado durante a estimulação ovariana controlada, sendo mais comum em pacientes com Síndrome do Ovário Policístico e, normalmente, regride após a tratamento.

A síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) é uma situação clínica distinta da hipertrofia ovariana assintomática. A OHSS é uma síndrome que pode se manifestar em graus crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcante do volume ovariano,

elevados níveis séricos de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular, o que pode resultar no acúmulo de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia:

- dor abdominal;
- distensão abdominal;
- hipertrofia ovariana grave;
- aumento de peso;
- dispneia;
- oligúria;
- sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia.

A avaliação clínica pode revelar:

- hipovolemia;
- hemoconcentração;
- desequilíbrio eletrolítico;
- ascite;
- hemoperitônio;
- derrame pleural;
- hidrotórax;
- distensão pulmonar aguda;
- eventos tromboembólicos.

Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por torção ovariana e eventos tromboembólicos, tais quais embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio.

Fatores de risco para o desenvolvimento de OHSS incluem pouca idade, baixa massa corporal, síndrome do ovário policístico, altas doses de gonadotrofinas exógenas, altos níveis ou rápido crescimento nos níveis de estradiol (> 900 pg/mL ou 3.300 pmol/L em anovulação). Episódios anteriores de OHSS e grande número de folículos ovarianos em desenvolvimento (3 folículos ≥ 14 mm de diâmetro na anovulação).

A adesão à dosagem recomendada de FSH e ao regime de administração de Pergoveris® podem minimizar a incidência de hiperestimulação ovariana. A monitorização do tratamento por ultrassom, assim como a medição de estradiol são recomendados para identificação precoce dos fatores de risco.

Há evidências de que o hCG tem importante papel no gatilho da OHSS e que essa síndrome pode ser mais grave e mais prolongada caso ocorra gravidez. Outros sinais de OHSS a serem considerados são nível sérico de estradiol > 5500 pg/mL ou > 20200 pmol/L ou ≥ 40 folículos por estímulo e, nesses casos, recomenda-se a não administração de hCG para indução da ovulação e que a paciente se abstenha de relações sexuais sem uso de contraceptivos físicos por, pelo menos, 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (em menos de 24 horas) ou pode levar vários dias para se tornar um evento médico grave. É mais comum de acontecer após a suspensão do tratamento hormonal, sendo o maior risco entre o 7º e o 10º dia após o fim do tratamento. Geralmente, a OHSS cessa espontaneamente, com o início do fluxo menstrual. As pacientes devem ser acompanhadas por, pelo menos, 2 semanas após a administração do hCG.

Se ocorrer OHSS grave, deve-se suspender o tratamento com gonadotrofinas, caso o tratamento esteja em andamento. A paciente deverá ser hospitalizada para que o tratamento específico para OHSS seja iniciado. Esta síndrome apresenta maior incidência em mulheres com doença do ovário policístico.

Quando o risco de OHSS é identificado, deve ser considerada a possibilidade de descontinuar o tratamento.

Torção ovariana

Torção ovariana foi relatada após o tratamento com outras gonadotrofinas. Isso pode estar associado a outros fatores de risco, como OHSS, gravidez, cirurgia abdominal anterior, histórico de torção ovariana, cisto ovariano anterior ou atual e síndrome do ovário policístico. Danos ao ovário devido ao fluxo sanguíneo reduzido podem ser limitados pelo diagnóstico precoce e distorção imediata.

Gravidez múltipla

Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez múltipla é aumentada quando comparada à concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. Gravidez múltipla, especialmente de ordem maior, aumentam os riscos adversos maternos e perinatais. A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se monitorização cuidadosa da resposta ovariana.

As pacientes devem ser avisadas do risco potencial de gravidez múltipla antes de iniciarem o tratamento. Quando o risco de gravidez múltipla é identificado, deve ser considerada a possibilidade de descontinuar o tratamento.

Perda da gravidez

A incidência de perda da gravidez inicial ou aborto é mais elevada em pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular por indução da ovulação do que na população normal.

Gravidez ectópica

Mulheres com histórico de doença tubária apresentam risco de gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de fertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após Técnicas de Reprodução Assistida apresentou valores maiores do que pacientes na população geral.

Neoplasias no sistema reprodutor

Foram relatadas neoplasias no ovário e em outros órgãos do sistema reprodutor, benignos e malignos, em mulheres submetidas a regimes terapêuticos diversos para o tratamento da infertilidade. Não está estabelecida nenhuma relação do tratamento com gonadotrofinas com o aumento ou não do risco do surgimento desses tumores em mulheres inférteis.

Malformações congênitas

A prevalência de malformações congênitas após técnicas de reprodução assistida pode ser levemente superior quando comparada às concepções espontâneas. Acredita-se que isto possa estar relacionado às diferenças nas características dos progenitores (como idade materna avançada e características do esperma) e por gravidez múltipla.

Eventos tromboembólicos

Em mulheres com histórico ou passando por problemas tromboembólicos ou que possuem fatores de riscos conhecidos para este problema, como as que apresentem antecedentes familiares, trombofilia ou obesidade severa (IMC $>30\text{kg/m}^2$), o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar o risco. Nestes casos, deverá ser analisada a relação

risco/benefício da administração de gonadotrofinas. Deve ser observado, no entanto, que a própria gravidez, tal qual a ocorrência de OHSS, aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população pediátrica.

Idosos

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população idosa. A segurança e a eficácia de Pergoveris® nesta população não foi estabelecida.

Pacientes com insuficiência renal/hepática

A segurança, eficácia e farmacocinética de Pergoveris® não foram estabelecidas para pacientes com insuficiência renal/hepática.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é esperado que este medicamento afete a capacidade de conduzir e utilizar de máquinas.

Gravidez e aleitamento

Pergoveris® não deve ser administrado durante a gravidez ou o aleitamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pergoveris® não deve ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma seringa, exceto com alfafolitropina, para a qual estudos demonstraram que a coadministração não altera significativamente a atividade, estabilidade e as propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas das substâncias-ativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30°C). Proteger da luz.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Após reconstituição, a solução deve ser usada imediatamente. Este medicamento é de uso único.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Pergoveris® é fornecido como pó liofilizado para solução injetável e diluente. O pó é branco e liofilizado. O diluente é uma solução límpida e incolor. Pergoveris® deve ser reconstituído com o diluente imediatamente antes da utilização. A solução reconstituída não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Pergoveris® deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios de fertilidade.

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH, o objetivo da terapia com Pergoveris® é promover o desenvolvimento folicular seguido da maturação final após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Pergoveris® deve ser administrado segundo um

esquema de injeções diárias. Se a paciente for amenorreica e tiver secreção reduzida de estrógeno endógena, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de um frasco de Pergoveris®. Caso seja utilizado menos de um frasco diariamente, a resposta folicular pode ser insatisfatória, pois a quantidade de alfafotropina pode ser insuficiente.

O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada pela medição das dimensões do folículo por meio de ecografia e do nível de estrógeno.

Caso o aumento da dose de FSH seja considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado preferencialmente após intervalos de 7 a 14 dias e com incrementos de 37,5 a 75 UI, utilizando um medicamento contendo alfafolitropina. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos por até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 250 mcg de r-hCG ou 5.000 UI a 10.000 UI de CG, 24 a 48 horas após a última injeção de Pergoveris®. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina ou outro procedimento de reprodução assistida com base na avaliação do caso clínico pelo médico.

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e indica-se não administração do hCG. O tratamento deve ser reiniciado em um outro ciclo, e deve ser avaliado pelo médico a administração de uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

Pergoveris® deve ser administrado por via subcutânea. A primeira injeção deve ser efetuada sob supervisão médica direta. O pó deve ser reconstituído imediatamente antes da utilização com o diluente fornecido. A autoadministração de Pergoveris® só deve ser efetuada por pacientes que estejam devidamente orientadas e que tenham acesso às recomendações de um especialista.

Modo de Usar

1. Lave as mãos e prepare uma superfície limpa

- É importante que as suas mãos e os materiais que você irá utilizar estejam o mais limpos possível.
- Um bom lugar para o preparo é uma mesa ou uma superfície de cozinha limpa.

2. Reúna tudo o que irá necessitar:

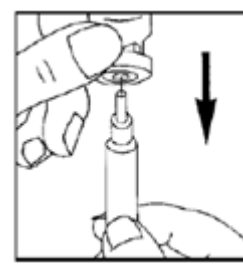
- 1 frasco contendo Pergoveris® pó liofilizado
- 1 frasco contendo diluente (água para injetáveis)

Não incluído na embalagem:

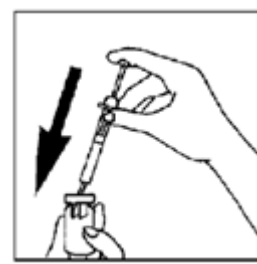
- 2 gaze ou algodões com álcool
- 1 seringa vazia para injeção
- 1 agulha para reconstituição
- 1 agulha fina para injeção subcutânea
- recipiente apropriado para descarte de materiais perfurocortantes

3. Preparando a solução

- Remova a tampa protetora do frasco contendo o diluente (água para injetáveis).
- Acople a agulha de reconstituição na seringa vazia.
- Introduza um pouco de ar para dentro da seringa puxando o êmbolo até aproximadamente a marca de 1 mL.
- Insira a agulha no frasco, empurre o êmbolo para expelir o ar.
- Inverta o frasco e retire suavemente todo o diluente.
- Retire a seringa do frasco e coloque-a cuidadosamente na superfície de trabalho, tendo cuidado para que a agulha não encoste em nada.

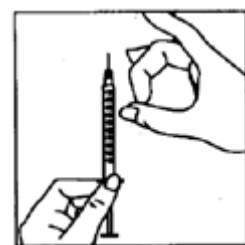


- Antes de remover a tampa protetora do frasco contendo Pergoveris® em pó liofilizado, verifique o conteúdo (pó branco) dentro do frasco.
- Remova a tampa protetora do frasco contendo Pergoveris® em pó liofilizado.
- Pegue a seringa e injete lentamente o diluente no frasco do pó.
- Misture suavemente (com movimentos circulares) o conteúdo do frasco, sem retirar a seringa. Não agite.
- Após a dissolução do pó (que normalmente ocorre de imediato), verifique se a solução resultante está límpida e não contém partículas.
- Inverta o frasco e aspire vagarosamente a solução de volta para a seringa. Verifique se há partículas e não use se a solução não estiver límpida.



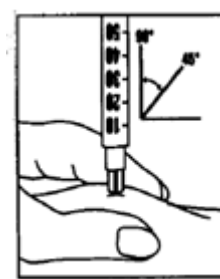
4. Preparando a seringa para injeção

- Troque a agulha de reconstituição pela agulha fina.
- Caso veja bolhas de ar na seringa, remova-as segurando a seringa com a agulha virada para cima. Suavemente, dê pequenos toques na seringa até que todas as bolhas de ar se juntem no topo. Empurre o êmbolo cuidadosamente até eliminar as bolhas de ar.



5. Injetando a dose

- Injete imediatamente a solução. Seu médico ou enfermeiro já o terá avisado onde injetar (por exemplo, barriga, frente da coxa). Para minimizar a irritação da pele, escolha um local de injeção diferente a cada dia.
- Limpe a área da pele escolhida com um pedaço de gaze ou algodão embebido em álcool, fazendo movimentos circulares.
- Faça uma prega cutânea – apertando firmemente a pele entre o polegar e o indicador – e insira a agulha com firmeza em um ângulo de 45° a 90°.
- Injete por via subcutânea, como lhe foi ensinado. Não injete diretamente numa veia.
- Injete a solução empurrando suavemente o êmbolo. Tome o tempo que necessitar para injetar toda a solução.



- Retire imediatamente a agulha e limpe a zona da injeção com um pedaço de gaze ou algodão embebido em álcool, fazendo movimentos circulares.

6. Após a injeção

Descarte todos o material utilizado. Uma vez terminada a injeção, descarte imediatamente todas as agulhas e recipientes de vidro vazios em recipiente apropriado para descarte de materiais perfurocortantes. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Distúrbios do sistema nervoso

Reação muito comum ($> 1/10$): Cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Exacerbação ou agravamento da asma.

Distúrbios gastrointestinais

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cólicas e distensão abdominal.

Distúrbios Vasculares

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Tromboembolismo normalmente associado com síndrome de hiperestimulação ovariana grave (OHSS).

Alterações no local de administração

Reação muito comum ($> 1/10$): Reações leves a graves no local da injeção (dor, rubor, hematomas, eritema, edema e irritação).

Distúrbios do sistema imune

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Reações alérgicas sistêmicas leves (formas ligeiras de eritema como o cutâneo, edema, urticária, dificuldades respiratórias). Foram também notificados casos graves de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e choques

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Reação muito comum ($> 1/10$): Cistos ovarianos.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Dor mamária, dor pélvica, OHSS leve a moderada.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): OHSS grave.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Complicações de OHSS grave.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os efeitos da superdose de Pergoveris[®] são desconhecidos. No entanto, pode se admitir a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0089.0360

Importado e registrado por: **MERCK S.A.**
CNPJ 33.069.212/0001-84

Produzido por:
Merck Serono S.A. – Aubonne – Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/11/2025.



PERGOVERIS®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/11/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/11/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Contraindicações; Advertências e precauções; Cuidados de armazenamento do medicamento. VP/VPS: Apresentações; Composição; Dizeres legais; Guia de instruções de uso.	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
30/11/2023	1355069/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2023	1355069/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?. VPS: Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Contraindicações, Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Cuidados de armazenamento do medicamento; Posologia e modo de usar; Reações adversas. VP/VPS: Apresentações; Composição (ajuste DCBs); Dizeres legais; Guia de instruções de uso.	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI

PERGOVERIS®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2021	1398734/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2021	1398734/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Reações adversas (alerta VigiMed)	VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
20/05/2019	0446815/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1851551/17-7	1928 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	Resolução-RE 3.400/2018 (DOU 17/12/2018)	Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico da forma farmacêutica solução injetável em canetas preenchidas	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
17/10/2016	2395944/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2016	2395944/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Reações adversas. VP/VPS: Composição (ajuste DCBs); Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U
19/06/2014	0486045/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2014	0486045/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm, Resp.).	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U

PERGOVERIS®
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2013	0852995/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2013	0852995/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm, Resp.).	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U
08/05/2013	0359975/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2009	691699/09-6	1529 - Produto biológico - registro de produto	19/07/2010 (Resolução - RE 3385/1010)	Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U