



OVIDREL[®]
alfacoriogonadotropina

Merck S/A

Solução injetável em canetas aplicadoras
250 mcg/0,5 ml

**alfacoriogonadotropina**

gonadotropina coriônica humana recombinante (r-hCG)

Apresentação

Solução injetável em caneta aplicadora preenchida. Embalagem com uma caneta preenchida e uma agulha para injeção. Cada caneta preenchida contém 250 microgramas de alfacoriogonadotropina* em 0,5 mL de solução (o que equivale a aproximadamente, 6.500 UI de hCG).

*gonadotropina coriônica humana recombinante, r-hCG, produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****Composição**

Cada caneta aplicadora preenchida contém:

alfacoriogonadotropina	250 mcg
poloxamer 188	0,05 mg
manitol	27,3 mg
metionina	0,1 mg
fosfato de sódio dibásico di-hidratado	0,56 mg
fosfato de sódio monobásico monoidratado	0,23 mg
ácido fosfórico 85%	q.s. ajuste pH
hidróxido de sódio	q.s. ajuste pH
água para injeção	q.s. 0,5 mL

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

Ovidrel® está indicado no tratamento de:

- Mulheres adultas submetidas a uma superovulação prévia à realização de técnicas de reprodução assistida (ART), tais como fertilização *in vitro* (FIV): Ovidrel® é administrado para induzir a maturação folicular final e a luteinização, após a estimulação do desenvolvimento folicular.
- Mulheres adultas anovulatórias ou oligo-ovulatórias: Ovidrel® é administrado para induzir a ovulação e a luteinização em mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias, após a estimulação do desenvolvimento folicular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Dados de segurança pré-clínica**

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.

Não foram efetuados estudos sobre o potencial carcinogênico. Tal fato justifica-se pela natureza proteica da substância ativa e o resultado negativo dos estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de reprodução em animais.

Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos comparativos, a administração de uma dose de 250 mcg de Ovidrel[®] foi tão eficaz como 5.000 UI e 10.000 UI de hCG urinária na indução da maturação folicular final e da luteinização precoce em técnicas de reprodução assistida, e tão eficaz como 5.000 UI de hCG urinária na indução da ovulação. Até agora, não existem sinais de desenvolvimento de anticorpos ao Ovidrel[®] no homem. A exposição repetida ao Ovidrel[®] foi apenas estudada em homens. A investigação clínica em mulheres para a indicação de ART e anovulação foi limitada a um ciclo de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: Ovidrel[®] é um medicamento à base de alfacoriogonadotropina produzida pela tecnologia do DNA recombinante. Contém a mesma sequência de aminoácidos da hCG urinária. A gonadotrofina coriônica liga-se, nas células da teca (e da granulosa) ovarianas a um receptor transmembranoso compartilhado com o hormônio luteinizante, o receptor humano LH/CG.

Efeitos farmacodinâmicos: a principal atividade farmacodinâmica na mulher consiste no início da meiose ovocitária, ruptura folicular (ovulação), formação do corpo lúteo e respectiva produção de progesterona e estradiol. Na mulher, a gonadotrofina coriônica atua como um substituto do pico do hormônio luteinizante que induz a ovulação. Ovidrel[®] é utilizado para induzir a maturação folicular final e a luteinização precoce após a utilização de medicamentos destinados à estimulação do crescimento folicular.

Farmacocinética

Após administração intravenosa, a alfacoriogonadotropina é distribuída no espaço extracelular com uma meia-vida de distribuição de cerca de 4,5 horas. O volume de distribuição em estado estacionário e a depuração total são de 6 e 0,3 l/h, respectivamente. Não há indicações de que a alfacoriogonadotropina seja metabolizada e excretada de modo diferente da hCG urinária. Após administração subcutânea, a alfacoriogonadotropina apresenta uma meia-vida terminal de eliminação de cerca de 30 horas, e uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 40%. Um estudo comparativo entre a formulação de liofilizado e a formulação líquida demonstrou existir bioequivalência entre as duas formulações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à alfacoriogonadotropina ou a qualquer um dos excipientes de Ovidrel[®]
- Tumores do hipotálamo ou da hipófise
- Hipertrofia do ovário ou cistos ovarianos de etiologia desconhecida
- Hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
- Câncer do ovário, do útero ou da mama
- Gravidez extrauterina nos três meses anteriores
- Alterações tromboembólicas ativas
- Falência ovariana primária
- Malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- Tumores fibróides do útero incompatíveis com a gravidez
- Mulheres na pós-menopausa

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, as mulheres devem ser examinadas relativamente a hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia e tumores do hipotálamo ou hipófise, devendo ser instituído um tratamento específico se apropriado. Não existe experiência clínica com Ovidrel® no tratamento de outras condições (tais como insuficiência do corpo lúteo ou condições masculinas; portanto, Ovidrel® não é indicado nestas condições.

Síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS)

Mulheres submetidas a estimulação ovariana possuem um risco aumentado de apresentação de OHSS devido ao desenvolvimento folicular múltiplo. A OHSS pode levar a um quadro clínico grave, caracterizado por cistos ovarianos de grandes dimensões, os quais podem sofrer ruptura, aumento de peso, dispneia, oligúria ou a presença de ascite num contexto clínico de disfunção circulatória. Uma OHSS grave pode complicar-se em casos raros devido a hemoperitoneu, insuficiência pulmonar aguda, torção do ovário e tromboembolismo. A fim de minimizar o risco de OHSS ou de gravidez múltipla, devem ser efetuadas avaliações por ultrassom do desenvolvimento folicular e/ou a determinação dos níveis de estradiol sérico antes do tratamento e em intervalos regulares durante o mesmo, a fim de identificar precocemente fatores de risco. Na presença de anovulação, o risco da OHSS é aumentado se o nível de estradiol sérico > 1.500 pg/ml (5.400 pmol/l) e pela existência de mais de 3 folículos com diâmetro de 14 mm ou superior. Nas técnicas de reprodução assistida, existe um risco aumentado de OHSS se o nível de estradiol sérico > 3.000 pg/ml (11.000 pmol/l) e se forem observados 18 ou mais folículos com diâmetro de 11 mm ou superior. Pode evitar-se a OHSS por resposta ovariana excessiva suspendendo-se a administração de hCG. Assim, se surgirem sinais de uma hiperestimulação ovariana, como um nível de estradiol sérico > 5.500 pg/ml (20.000 pmol/l) e/ou quando existam 30 ou mais folículos no total, recomenda-se a suspensão da administração de hCG e aconselha-se a paciente a abster-se de ter relações sexuais durante pelo menos quatro dias ou a utilizar um método contraceptivo de barreira durante o mesmo período de tempo.

Gravidez múltipla

A incidência de gravidez e nascimentos múltiplos (na sua maioria gêmeos) em mulheres submetidas a indução da ovulação é superior em comparação com a concepção natural. O risco de gravidez múltipla, após técnica de reprodução assistida está relacionado com o número de embriões transferidos. A adesão à dose de Ovidrel® recomendada e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da resposta ovariana à terapêutica, minimizam o risco de OHSS e de gravidez múltipla. Quando é provável o risco de gravidez múltipla ou de OHSS, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Aborto espontâneo

A taxa de aborto, tanto em pacientes anovulatórias como em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida, é superior à que se verifica na população normal, mas comparável às taxas observadas em mulheres com outros problemas de fertilidade.

Gravidez ectópica

Como as mulheres inférteis submetidas a técnicas de reprodução assistida (ART) e, especialmente, a fertilização *in vitro* (FIV) têm muitas vezes anomalias tubárias, a incidência de gravidez ectópica pode aumentar. É importante obter-se a confirmação precoce por ultrassom de que se trata uma gravidez intrauterina e excluir a possibilidade de gravidez extrauterina.

Malformações congênitas

A incidência de malformações congênitas após a utilização de ART pode ser ligeiramente superior do que aquela que ocorre após concepções espontâneas. Pensa-se que isso possa se dever a diferenças nas características dos pais (por exemplo, idade materna, características dos espermatozoides) e à incidência mais elevada de gravidez múltipla.

Eventos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica recente ou ativa ou mulheres com fatores de risco de eventos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar mais o risco de agravamento ou de ocorrência de tais eventos. Nestas mulheres, os benefícios da administração de gonadotrofinas devem ser ponderados em função dos riscos. Contudo, salienta-se que a própria gravidez, assim como a OHSS, também acarreta um risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos, tais como embolia pulmonar, trombose isquêmica ou infarto do miocárdio.

Interferência com análises séricas ou urinárias

Após a administração, Ovidrel[®] pode interferir até dez dias na determinação imunológica da hCG sérica ou urinária, levando a falsos resultados positivos nos testes de gravidez. As pacientes devem ser advertidas para este fato.

Outras informações

Durante tratamento com Ovidrel[®] é possível ocorrer uma ligeira estimulação da tireoide, desconhecendo-se a sua relevância clínica. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há indicação de utilização de Ovidrel[®] durante a gravidez. Não existem dados clínicos sobre as gestações expostas ao medicamento. Não foram efetuados estudos de reprodução com a alfacoriogonadotropina em animais. Desconhece-se o risco potencial no ser humano.

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Ovidrel[®] não é indicado durante a amamentação. Não existem dados sobre a excreção da alfa coriogonadotropina no leite.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Os efeitos de Ovidrel[®] sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são presumivelmente nulos ou desprezíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações com Ovidrel[®] e outros medicamentos; no entanto, não foram relatadas interações medicamentosas clinicamente significativas durante tratamento com hCG.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C - 8°C). Não congelar. Após a abertura, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

Ovidrel[®] é apresentado na forma de solução injetável límpida, incolor a ligeiramente amarelada, em caneta aplicadora preenchida. Cada caneta contém 0,5 ml de solução. Não

utilizar Ovidrel[®] se detectar quaisquer sinais de deterioração, se a solução tiver partículas ou não estiver 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 Ovidrel[®] deve ser efetuado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de problemas de fertilidade.

Posologia

A dose máxima é de 250 mcg. Deve ser utilizado o seguinte esquema posológico:

- Mulheres submetidas a uma superovulação prévia à realização de técnicas de reprodução assistida, tais como fertilização *in vitro* (FIV):

O conteúdo de uma caneta aplicadora preenchida de Ovidrel[®] (250 mcg) é administrado 24 a 48 horas após a última administração de uma preparação contendo o hormônio folículo-estimulante (FSH) ou a gonadotrofina menopáusica humana (hMG), isto é, quando se alcança uma estimulação ótima do desenvolvimento folicular.

- Mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias:

O conteúdo de uma caneta aplicadora preenchida de Ovidrel[®] (250 mcg) é administrado 24 a 48 horas depois de se ter alcançado uma estimulação ótima do desenvolvimento folicular. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia de administração da injeção de Ovidrel[®] e no dia seguinte.

Modo de administração

Via subcutânea. A autoadministração de Ovidrel[®] somente deverá ser efetuada por pacientes adequadamente treinadas e com acesso às recomendações de um especialista.

Cada caneta aplicadora preenchida destina-se somente a uma única administração. A solução não deve ser utilizada se contiver partículas ou não estiver límpida.

Para instruções sobre a administração com a caneta aplicadora preenchida, ver o “Guia de instruções de uso”.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, Ovidrel[®] não deve ser misturado com outros medicamentos.

Populações especiais

Insuficiência renal ou hepática

A segurança, eficácia e a farmacocinética de Ovidrel[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram ainda estabelecidas.

Uso pediátrico

Não existe utilização relevante de Ovidrel[®] na população pediátrica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ovidrel[®] é utilizado para induzir a maturação folicular final e a luteinização para ART, e para alcançar a ovulação na indução da ovulação (OI) após o uso de medicamentos para a estimulação do crescimento folicular. Neste contexto, é difícil atribuir efeitos indesejáveis para quaisquer dos produtos utilizados.

Perfil de segurança

Em ensaios clínicos comparativos com doses diferentes de Ovidrel[®], verificou-se que as seguintes reações adversas estavam associadas ao Ovidrel[®] em uma relação dose-dependente: OHSS, vômitos e náuseas. A OHSS foi observada em aproximadamente 4% das pacientes tratadas com Ovidrel[®]. A OHSS grave foi relatada em menos de 0,5% das pacientes.

Lista das reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à frequência das reações adversas:

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Seguindo-se cuidadosa avaliação das evidências, os seguintes efeitos indesejáveis podem ser observados após a administração de Ovidrel[®].

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: reações de hipersensibilidade leves a graves, incluindo reações anafiláticas e choque.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: depressão, irritabilidade, agitação.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaléias.

Distúrbios vasculares

Muito raros: tromboembolismo, geralmente associado com OHSS de moderada a grave.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: dor abdominal, desconforto abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos.

Incomuns: diarreia.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Incomuns: reações cutâneas reversíveis leves, manifestadas como exantema (*rash* cutâneo).

Distúrbios da mama e sistema reprodutor

Comuns: OHSS leve ou moderada.

Incomuns: OHSS grave, dor mamária.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: astenia, reações no local da injeção.

Após a administração de hCG, foram notificadas gravidez ectópica, torção do ovário e outras complicações. Estas reações adversas são consideradas decorrentes das técnicas de reprodução assistida.

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

10. SUPERDOSE

Desconhecem-se os efeitos de uma superdose com Ovidrel[®]; no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0376

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A.

Bari – Itália

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A. Montevideo – Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/03/2015.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br





OVIDREL[®]
alfacoriogonadotropina

Merck S/A

Solução injetável em seringas preenchidas
250 mcg/0,5 ml

Merck Serono



VIDREL®

**alfacoriogonadotropina
gonadotropina coriônica humana
recombinante (r-hCG)**

Apresentação

Ovidrel® 250 mcg / 0,5 mL – Solução injetável em seringa preenchida pronta para uso. Embalagem com uma seringa preenchida.

USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO

Composição

Cada seringa preenchida contém 250 microgramas de alfacoriogonadotropina* (equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG) em 0,5 mL de solução.

Excipientes: manitol, metionina, poloxamer 188, ácido fosfórico diluído, hidróxido de sódio e água para injeção.

*gonadotropina coriônica humana recombinante, r-hCG, produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ovidrel® está indicado no tratamento de:

- Mulheres adultas submetidas a uma superovulação prévia à realização de técnicas de reprodução assistida (ART), tais como fertilização *in vitro* (FIV): Ovidrel® é administrado para induzir a maturação folicular final e a luteinização, após a estimulação do desenvolvimento folicular.
- Mulheres adultas anovulatórias ou oligo-ovulatórias: Ovidrel® é administrado para induzir a ovulação e a luteinização em mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias, após a estimulação do desenvolvimento folicular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

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. Não foram efetuados estudos sobre o potencial carcinogênico. Tal fato justifica-se pela natureza proteica da substância ativa e o resultado negativo dos estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de reprodução em animais.

Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos comparativos, a administração de uma dose de 250 mcg de Ovidrel® foi tão eficaz como 5.000 UI e 10.000 UI de hCG urinária na indução da maturação folicular final e da luteinização precoce em técnicas de reprodução assistida, e tão eficaz como 5.000 UI de hCG urinária na indução da ovulação. Até agora, não existem sinais de desenvolvimento de

anticorpos ao Ovidrel® no homem. A exposição repetida ao Ovidrel® foi apenas estudada em homens. A investigação clínica em mulheres para a indicação de ART e anovulação foi limitada a um ciclo de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: Ovidrel® é um medicamento à base de alfacoriogonadotropina produzida pela tecnologia do DNA recombinante. Contém a mesma sequência de aminoácidos da hCG urinária. A gonadotrofina coriônica liga-se nas células da teca (e da granulosa) ovarianas a um receptor transmembranoso compartilhado com o hormônio luteinizante, o receptor humano LH/CG.

Efeitos farmacodinâmicos: a principal atividade farmacodinâmica na mulher consiste no início da meiose ovocitária, ruptura folicular (ovulação), formação do corpo lúteo e respectiva produção de progesterona e estradiol. Na mulher, a gonadotrofina coriônica atua como um substituto do pico do hormônio luteinizante que induz a ovulação. Ovidrel® é utilizado para induzir a maturação folicular final e a luteinização precoce após a utilização de medicamentos destinados à estimulação do crescimento folicular.

Farmacocinética

Após administração intravenosa, a alfacoriogonadotropina é distribuída no espaço extracelular com uma meia-vida de distribuição de cerca de 4,5 horas. O volume de distribuição em estado estacionário e a depuração total são de 6 e 0,3 l/h, respectivamente. Não há indicações de que a alfacoriogonadotropina seja metabolizada e excretada de modo diferente da hCG urinária. Após administração subcutânea, a alfacoriogonadotropina apresenta uma meia-vida terminal de eliminação de cerca de 30 horas, e uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 40%. Um estudo comparativo entre a formulação de liofilizado e a formulação líquida demonstrou existir bioequivalência entre as duas formulações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à alfacoriogonadotropina ou a qualquer um dos excipientes de Ovidrel®
- Tumores do hipotálamo ou da hipófise
- Hipertrofia do ovário ou cistos ovarianos de etiologia desconhecida
- Hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida
- Câncer do ovário, do útero ou da mama
- Gravidez extrauterina nos três meses anteriores
- Alterações tromboembólicas ativas
- Falência ovariana primária
- Malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez
- Tumores fibroides do útero incompatíveis com a gravidez
- Mulheres na pós-menopausa

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal e estudadas as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, as mulheres devem ser examinadas relativamente a hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal, hiperprolactinemia e tumores do hipotálamo ou hipófise, devendo ser instituído um tratamento específico, se apropriado. Não existe experiência clínica com Ovidrel® no tratamento de outras condições (tais como insuficiência do corpo lúteo ou condições masculinas); portanto, Ovidrel® não é indicado nestas condições.

Síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS)

Mulheres submetidas a estimulação ovariana possuem um risco aumentado de apresentação de OHSS devido ao desenvolvimento folicular múltiplo. A OHSS pode levar a um quadro clínico grave, caracterizado por cistos ovarianos de grandes dimensões, os quais podem sofrer ruptura, aumento de peso, dispneia, oligúria ou a presença de ascite num contexto clínico de disfunção circulatória. Uma OHSS grave pode complicar-se em casos raros devido a hemoperitoneu, insuficiência pulmonar aguda, torção do ovário e tromboembolismo. A fim de minimizar o risco de OHSS ou de gravidez múltipla, devem ser efetuadas avaliações por ultrassom do desenvolvimento folicular e/ou a determinação dos níveis de estradiol sérico antes do tratamento e em intervalos regulares durante o mesmo, a fim de identificar precocemente fatores de risco. Na presença de anovulação, o risco da OHSS é aumentado se o nível de estradiol sérico > 1.500 pg/ml (5.400 pmol/l) e pela existência de mais de 3 folículos com diâmetro de 14 mm ou superior. Nas técnicas de reprodução assistida, existe um risco aumentado de OHSS se o nível de estradiol sérico > 3.000 pg/ml (11.000 pmol/l) e se forem observados 18 ou mais folículos com diâmetro de 11 mm ou superior. Pode evitar-se a OHSS por resposta ovariana excessiva suspendendo-se a administração de hCG. Assim, se surgirem sinais de uma hiperestimulação ovariana, como um nível de estradiol sérico > 5.500 pg/ml (20.000 pmol/l) e/ou quando existam 30 ou mais folículos no total, recomenda-se a suspensão da administração de hCG e aconselha-se a paciente a abster-se de ter relações sexuais durante pelo menos quatro dias ou a utilizar um método contraceptivo de barreira durante o mesmo período de tempo.

Gravidez múltipla

A incidência de gravidez e nascimentos múltiplos (na sua maioria gêmeos) em mulheres submetidas a indução da ovulação é superior em comparação com a concepção natural. O risco de gravidez múltipla, após técnica de reprodução assistida está relacionado com o número de embriões transferidos. A adesão à dose de Ovidrel[®] recomendada e ao esquema de administração, além de uma cuidadosa monitorização da resposta ovariana à terapêutica, minimizam o risco de OHSS e de gravidez múltipla. Quando é provável o risco de gravidez múltipla ou de OHSS, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Aborto espontâneo

A taxa de aborto, tanto em pacientes anovulatórias como em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida, é superior à que se verifica na população normal, porém comparável às taxas observadas em mulheres com outros problemas de fertilidade.

Gravidez ectópica

Como as mulheres inférteis submetidas a técnicas de reprodução assistida (ART) e, especialmente, a fertilização *in vitro* (FIV) têm muitas vezes anomalias tubárias, a incidência de gravidez ectópica pode aumentar. É importante obter-se a confirmação precoce por ultrassom de que se trata uma gravidez intrauterina e excluir a possibilidade de gravidez extrauterina.

Malformações congênicas

A incidência de malformações congênicas após a utilização de ART pode ser ligeiramente superior do que aquela que ocorre após concepções espontâneas. Pensa-se que isso possa se dever a diferenças nas características dos pais (por exemplo, idade materna, características dos espermatozoides) e à incidência mais elevada de gravidez múltipla.

Eventos tromboembólicos

Em mulheres com doença tromboembólica recente ou ativa ou mulheres com fatores de risco de eventos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como antecedentes pessoais ou familiares, o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar mais o risco de agravamento ou

de ocorrência de tais eventos. Nestas mulheres, os benefícios da administração de gonadotrofinas devem ser ponderados em função dos riscos. Contudo, salienta-se que a própria gravidez, assim como a OHSS, também acarreta um risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos, tais como embolia pulmonar, trombose isquêmica ou infarto do miocárdio.

Interferência com análises séricas ou urinárias

Após a administração, Ovidrel[®] pode interferir em até dez dias na determinação imunológica da hCG sérica ou urinária, levando a falsos resultados positivos nos testes de gravidez. As pacientes devem ser advertidas para este fato.

Outras informações

Durante tratamento com Ovidrel[®] é possível ocorrer uma ligeira estimulação da tireoide, desconhecendo-se a sua relevância clínica. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há indicação de utilização de Ovidrel[®] durante a gravidez. Não existem dados clínicos sobre as gestações expostas ao medicamento. Não foram efetuados estudos de reprodução com a alfacoriogonadotropina em animais. Desconhece-se o risco potencial no ser humano.

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Ovidrel[®] não é indicado durante a amamentação. Não existem dados sobre a excreção da alfacoriogonadotropina no leite.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Os efeitos de Ovidrel[®] sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são presumivelmente nulos ou desprezíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações com Ovidrel[®] e outros medicamentos; no entanto, não foram relatadas interações medicamentosas clinicamente significativas durante tratamento com hCG.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ovidrel[®] 250 mcg/0,5 mL – solução injetável em seringa pronta para uso – deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Mantenha o medicamento em sua embalagem original.

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

A seringa com solução injetável pode ser armazenada a uma temperatura de 25°C ou inferior por, no máximo, 30 dias sem refrigeração. Caso o medicamento não seja usado dentro de 30 dias, a solução deverá ser descartada. Mantido nas condições mencionadas acima, Ovidrel[®] é estável por 24 meses.

Ovidrel[®] se apresenta como uma seringa preenchida contendo líquido límpido para injeção, incolor a ligeiramente amarelado. Cada seringa contém 0,5 ml de solução. Não use Ovidrel[®] se detectar quaisquer sinais 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 Ovidrel[®] deve ser efetuado sob a supervisão médica com experiência no tratamento de problemas de fertilidade. Ovidrel[®] destina-se a administração subcutânea.

Posologia

Mulheres submetidas a uma superovulação prévia à realização de técnicas de reprodução assistida, tais como fertilização in vitro (FIV):

O conteúdo de uma seringa preenchida de Ovidrel[®] (250 microgramas) é administrado 24 a 48 horas após a última administração de uma preparação contendo FSH, isto é, quando se alcança uma estimulação ótima do desenvolvimento folicular.

Mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias:

O conteúdo de uma seringa preenchida de Ovidrel[®] (250 microgramas) é administrado 24 a 48 horas depois de se ter alcançado uma estimulação ótima do desenvolvimento folicular. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de Ovidrel[®] e no dia seguinte.

INSTRUÇÕES DE USO

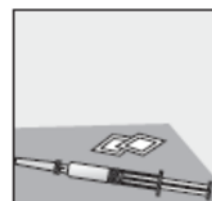
Exclusivamente para uso subcutâneo. A autoadministração de Ovidrel[®] somente deve ser realizada por pacientes que foram adequadamente treinados e que tenham acesso à orientação especializada.

Cada seringa preenchida destina-se a apenas uma única aplicação. Administrar somente se a solução se mostrar límpida e sem partículas.

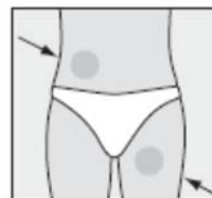
Leia atentamente as instruções seguintes, caso tenha a intenção de autoaplicar Ovidrel[®]:

1. Lavar bem as mãos. É importante que suas mãos e os itens a serem utilizados estejam bem limpos.

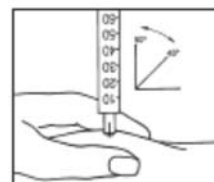
2. Reunir todo o material necessário. Observar que a embalagem não contém a gaze para efetuar assepsia com álcool. Em uma superfície limpa, arrume os materiais necessários: duas gazes umedecidas em álcool e a seringa preenchida



3. Injeção: Injetar a solução imediatamente: Seu médico ou enfermeira deve orientá-lo onde aplicar (por exemplo, barriga, frente da coxa). Fazer a higiene com uma gaze umedecida em álcool na região em que será feita a aplicação.



4. Apertar firmemente a pele entre o dedo indicador e polegar e inserir a agulha na pele num ângulo de 45° a 90° em um movimento rápido e firme, como o lançamento de um dardo. Injetar o medicamento sob a pele, conforme ensinado. Não injetar diretamente na veia. Injetar a solução, empurrando cuidadosamente o êmbolo da seringa. Não tenha pressa para injetar toda a solução. Retirar, então, a agulha e limpar o local da injeção com uma gaze umedecida em álcool, em movimentos circulares suaves.



5. Descartar todos os itens utilizados: Depois de terminada a injeção, jogar fora a seringa em um recipiente específico para material cortante. Qualquer quantidade de solução não utilizada deve ser descartada.



Populações especiais

Insuficiência renal ou hepática

A segurança, eficácia e a farmacocinética de Ovidrel® em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram ainda estabelecidas.

Uso pediátrico

Não existe utilização relevante de Ovidrel® na população pediátrica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ovidrel® é utilizado para induzir a maturação folicular final e a luteinização para ART, e para alcançar a ovulação na indução da ovulação (OI) após o uso de medicamentos para a estimulação do crescimento folicular. Neste contexto, é difícil atribuir efeitos indesejáveis para quaisquer dos produtos utilizados.

Perfil de segurança

Em ensaios clínicos comparativos com doses diferentes de Ovidrel®, verificou-se que as seguintes reações adversas estavam associadas ao Ovidrel® em uma relação dose-dependente: OHSS, vômitos e náuseas. A OHSS foi observada em aproximadamente 4% das pacientes tratadas com Ovidrel®. A OHSS grave foi relatada em menos de 0,5% das pacientes.

Relação das reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à frequência das reações adversas:

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100, < 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Seguindo-se cuidadosa avaliação das evidências, os seguintes efeitos indesejáveis podem ser observados após a administração de Ovidrel®.

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: reações de hipersensibilidade leves a graves, incluindo reações anafiláticas e choque.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: depressão, irritabilidade, agitação.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaleias.

Distúrbios vasculares

Muito raros: tromboembolismo, geralmente associado com OHSS de moderada a grave.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: dor abdominal, desconforto abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos.
Incomuns: diarreia.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Incomuns: reações cutâneas reversíveis leves, manifestadas como exantema (rash cutâneo).

Distúrbios da mama e sistema reprodutor

Comuns: OHSS leve ou moderada.
Incomuns: OHSS grave, dor mamária.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: astenia, reações no local da injeção.

Após a administração de hCG, foram notificadas gravidez ectópica, torção do ovário e outras complicações. Estas reações adversas são consideradas decorrentes das técnicas de reprodução assistida.

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

10. SUPERDOSE

Desconhecem-se os efeitos de uma superdose com Ovidrel[®]; no entanto, existe a possibilidade de ocorrência de OHSS.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0376

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A.
Bari – Itália

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A. Montevideu – Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/03/2015.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br



OIDREL® - 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
23/03/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Correção efetuada no <i>Guia de Instruções de Uso</i> (item 3.3) da apresentação em canetas aplicadoras	VP	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (canetas aplicadora)
15/12/2014	1119273/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	1119273/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS (caneta e seringa): Contraindicações/ Advertências e precauções/ Reações adversas	VPS	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (canetas aplicadoras e seringas preenchidas)
06/08/2014	0637266/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	0637266/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Correção efetuada no <i>Guia de Instruções de Uso</i> da apresentação em canetas aplicadoras	VP	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (canetas aplicadoras)
25/06/2014	0498846/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0498846/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Correção da concentração informada na folha de rosto da apresentação em canetas aplicadoras	VP/VPS	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (canetas aplicadoras e seringas preenchidas)

Continua

OIDREL® - 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
24/06/2014	0495065/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	0495065/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	<p>OBS: O deferimento da apresentação em canetas aplicadoras foi publicado no DOU de 04/03/13 (Resolução-RE 775/2013). O lançamento dessa apresentação se deu em junho 2014.</p>	<p>VP (caneta e seringa): O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VP (caneta): Guia de instruções de uso VPS (seringa): Cuidados de armazenamento do medicamento VP/VPS (caneta e seringa): Dizeres legais (Responsável técnico)</p>	VP/VPS	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (canetas aplicadoras e seringas preenchidas)
08/11/2013	0943224/13-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2013	0943224/13-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<p>VP/VPS: Dizeres legais (Responsável técnico)</p>	VP/VPS	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (seringas preenchidas)
10/05/2013	0369078/13-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2013	0369078/13-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<p>Não se aplica. Peticionamento para publicação no bulário eletrônico</p>	VP/VPS	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (seringas preenchidas)
			29/01/2013	0073047/13-5	1512 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/02/2013 (Ofício 0088078137/2013, Coordenação de Biológicos/Anvisa)	<p>Não se aplica (versão inicial)</p>	VP/VPS	Sol Inj 250 mcg/0,5 ml (seringas preenchidas)