



MERIONAL HG

UCB Biopharma Ltda

**Pó liófilo injetável
75 UI**



MERIONAL HG
menotropina
Pó Liófilo Injetável

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Frasco-ampola de vidro incolor contendo 75 UI de menotropina.

USO ADULTO

USO SUBCUTANEO OU INTRAMUSCULAR

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Merional HG contém 75 UI de menotropina + 1 seringa pré-enchida de diluente (1 mL de cloreto de sódio 0,9%).

Cada frasco-ampola de Merional HG contém 75 UI de menotropina + 1 ampola de diluente (1 mL de cloreto de sódio 0,9%).

Excipientes: lactose monoidratada, água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Estímulo de desenvolvimento folicular no tratamento de infertilidade.

Estímulo folicular simples

Amenorreia hipo e normogonadotrópica, oligomenorreia, ciclos anovulatórios e insuficiência lútea com baixa resposta ao tratamento com clomifeno.

Estímulo folicular múltiplo

Indicação de superovulação controlada em pacientes participando de técnicas de reprodução assistidas medicamente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos clínicos foram realizados para avaliar a segurança e eficácia da administração subcutânea de Merional HG na indução da estimulação ovariana em mulheres que passaram pelo programa de fertilização in vitro e para fazer uma comparação com o medicamento referência Menopur (Ferring) – Estudo 04I/HMG10 e Estudo 10 EU/HMG02).

O **Estudo 04I/HMG10** foi um estudo clínico prospectivo, randomizado, investigador-cego, controlado, realizado em 157 pacientes, com 78 pacientes randomizados para tratamento com Merional HG e 79 pacientes randomizados tratamento com Menopur. Oócitos de recuperação foram alcançados, e, portanto, o resultado primário avaliável, em 72 pacientes do grupo Merional HG e em 73 pacientes do grupo Menopur. Procedimentos de aleatorização alcançaram grupos de tratamento bem balanceados para as características demográficas e basais dos casais.

Referente à variável de desfecho primário (isto é, número de oócitos recuperados), os resultados do teste da hipótese do intervalo de Schuirmann sugeriram que Merional HG não foi inferior ao Menopur tanto na análise ITT ($8,1 \pm 4,4$ vs $7,8 \pm 4,2$, para Merional

HG e Menopur, respectivamente) e na análise PP ($8,8 \pm 3,9$ vs $8,4 \pm 3,8$ e para Merional HG e Menopur, respectivamente).

Todos os parâmetros secundários levados em consideração neste estudo são parâmetros padrão avaliados rotineiramente em centros de fertilidade. A análise dos parâmetros de estimulação ovariana, tais como a duração do tratamento ($11,3$ (1,5) vs $12,3$ (2,1), no grupo Merional HG e Menopur respectivamente, $p < 0,001$), a dosagem diária ($224,2$ (37,0) vs $238,6$ (48,7), $p = 0,04$) e o total de unidades de hMG utilizadas ($2555,8$ (635,9) vs $2968,7$ (854,8), $p < 0,001$) mostraram uma eficácia superior de Merional HG em comparação ao Menopur. O número de oócitos fertilizados (2PN mais clivagem no dia 1: $2,4 \pm 0,9$ vs $2,5 \pm 0,8$) e a taxa de fertilização ($26,7\%$ vs. $30,2\%$ do oócito recuperado, $88,5\%$ vs. $92,5\%$ do oócito inseminado) foram equivalentes (isto é, não estatisticamente significativo diferente) em dois grupos de tratamento. Da mesma forma, o número de embriões clivados no segundo dia de cultura ($2,3 \pm 0,9$ vs. $2,5 \pm 0,8$) e a taxa de clivagem no dia 2 (definida como o número de embriões clivados no dia 2 de cultura, dividido pelo número de oócitos recuperados ou pelo número de oócitos inseminados) resultaram ser comparáveis ($p = \text{NS}$) nos dois grupos ($26,3\%$ vs. $29,7\%$ dos oócitos captados, $86,9\%$ vs. $91,0\%$ dos oócitos inseminados). Quanto ao processo de fertilização in vitro, a transferência do embrião foi conseguida na vasta maioria de pacientes em ambos os grupos, o que corresponde a $94,4\%$ ($n = 67$) dos 71 pacientes com a OPU positiva (isto é, com pelo menos um oócito recuperado) no grupo de Merional HG, e para 100% ($n = 72$) dos 72 pacientes com taxa OPU positiva grupo de Menopur. A implantação por transferência de embriões, o teste positivo β -hCG (gravidez) e a taxa de gravidez clínica por recuperação de oócitos e embriões por transferência foram equivalentes entre os grupos de tratamento. No total, 52 pacientes tiveram um teste positivo de gravidez na urina (25 no grupo Merional HG e 27 no grupo Menopur, $p = \text{NS}$). A gravidez clínica foi confirmada na visita digital final em 20 pacientes por grupo ($p = \text{NS}$).

Muitos poucos eventos adversos foram reportados durante este estudo. Dois dos três eventos adversos reportados no grupo Merional HG foram relacionadas com OHSS, uma síndrome iatrogênica muito conhecida. Ambos os casos foram de intensidade leve. Apenas um caso necessitou de internação e foi classificado como grave. Ambos os casos foram resolvidos sem sequelas. O terceiro evento adverso relatado foi um cisto ovariano que causa a interrupção do tratamento e houve a retirada da paciente do estudo.

A tolerabilidade das injeções de hMG foi avaliada em cada visita. Dor no local da injeção foi relatada em alguns pacientes em cada grupo de tratamento, com uma frequência ligeiramente mais elevada, mas não significativa no grupo Menopur. A intensidade da dor foi sempre julgada como leve e limitada ao tempo de injeção. Também foram relatados poucos casos de sensibilidade, um pouco mais frequentemente no grupo Menopur. Não ocorreu vermelhidão ou coceira.

O **Estudo 10EU / HMG02** foi um estudo de fase III projetado para confirmar a segurança e eficácia de Merional HG na indução de hiperestimulação ovariana controlada em pacientes submetidos à fertilização in vitro. Foi um estudo randomizado, investigador-cego em comparação com Menopur (Ferring Pharmaceuticals).

Um total de 270 pacientes do sexo feminino foram randomizadas e tratadas (População ITT), com recuperação de oócitos realizada em 259 pacientes (população PP). Os dois grupos de tratamento foram geralmente bem combinados em termos de características demográficas basais. Além disso, a população estudada foi representativa dos pacientes que se comumente se submetem à fertilização in vitro.

O número total de oócitos recuperados foi estatisticamente mais significativamente elevado no grupo Merional HG comparado com o grupo Menopur. No entanto, como o

estudo foi projetado para demonstrar não-inferioridade do Merional HG comparado com Menopur e uma vez que o limite inferior do IC de 95% observada (0,43) foi maior do que a margem de inferioridade não pré-definida de -2,1, a comparação de não inferioridade do Merional HG com Menopur foi estabelecida. Resultados semelhantes foram obtidos para a população Per-Protocol (PP) ($12,3 \pm 6,2$ no grupo Merional HG e $10,1 \pm 5,7$ no grupo Menopur), com um limite inferior do IC de 95% igual a 0,68.

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento durante todo o período de estimulação com uma duração mais curta visto no grupo Merional HG (2171,4 (980,0) vs 2304,2 (905,4); $p = 0,025$) e para o número total de folículos > 16 mm sobre o dia da injeção de hCG, que foi mais elevada no grupo Merional HG do que no grupo Menopur (5,0 (3,8) vs 4,5 (3,2), $p = 0,23$). Um número significativamente mais elevado de embriões clivados no segundo dia foi obtido no grupo Merional HG (5,8 (3,8) vs 4,8 (3,7), $p = 0,04$). No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ou clinicamente significativas entre os grupos de tratamento com relação ao número de embriões transferidos ou congelados. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento observados por qualquer outro dos endpoints secundários de eficácia (ou seja, taxa de fertilização, taxa de clivagem, a média taxa de implantação, a taxa de teste de β hCG positivo, a taxa de gravidez clínica). A taxa de gravidez clínica foi definida como uma gravidez mostrando atividade cardíaca embrionária no ultrassom de 10-11 semanas após a transferência de embriões. Na População ITT, 45 pacientes (33,3%) e 50 pacientes (37,0%) nos grupos Merional HG e Menopur, respectivamente, tiveram uma gravidez clínica em 10-11 semanas de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de taxa de entrega e nascimentos vivos foram relatados nos dois grupos de tratamento.

A frequência e a incidência de eventos adversos relacionados com o tratamento (144 e 127, respectivamente) e as porcentagens de pacientes com estes eventos (17,0% e 18,5%, respectivamente) foram comparáveis entre os grupos Merional HG e Menopur. Os eventos adversos relacionados com o tratamento mais frequentemente relatados foram associados com distúrbios gastrintestinais (dor abdominal, distensão abdominal e náuseas): reportados por 8,9% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento. Os demais eventos adversos mais frequentemente relatados foram relacionados a distúrbios do sistema nervoso (dor de cabeça e tonturas), que foram igualmente relatados em ambos os grupos (12,6%). Fadiga e mal-estar também foram relatados em ambos os grupos de tratamento com a mesma frequência, enquanto os fogachos foram notificados mais frequentemente no grupo Merional HG. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que experimentam eventos adversos sérios entre os grupos Merional HG e Menopur (5,9% em ambos os grupos de tratamento). Apenas 4 eventos em 3 pacientes no grupo Merional HG (dor abdominal inferior, constipação, hiperestimulação ovariana e de torção do ovário) foram consideradas relacionadas com o medicamento em estudo. No grupo Menopur, apenas um caso de OHSS foi considerado relacionado com o medicamento objeto do estudo.

A tolerabilidade no local da injeção resultou ser muito boa em ambos os grupos de tratamento, com poucas pacientes apresentando dor, vermelhidão, sensibilidade ou coceira. Nos casos em que ocorreu dor, a intensidade era ligeira e limitada principalmente à altura da injeção.

O **Estudo 001F/HMG06** demonstrou não haver diferença significativamente estatística entre o produto administrado de forma intramuscular e subcutânea no que diz respeito ao número de oócitos; uma média de sete oócitos foram recuperados em ambos os grupos de tratamento (populações ITT e PP), representando uma resposta adequada e segura ao

tratamento. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para a maioria dos endpoints secundários, incluindo taxa de gravidez e taxa de gravidez clínica; no entanto, deve-se notar que o estudo foi de baixa potência para detecção de tais diferenças. Uma dose total de hMG requerida para alcançar o critério para a administração de hCG foi significativamente mais baixa no grupo de administração subcutânea do que no grupo de administração intramuscular ($p < 0,01$). De maneira similar, a duração do estímulo foi menor no grupo recebendo administração subcutânea do que no grupo recebendo administração intramuscular ($p < 0,05$).

No entanto, um uso muito extenso na pós comercialização de produtos constituídos por hMG, utilizados pela via intramuscular, demonstraram a segurança e eficácia destes produtos. A via de administração deve ter implicações mínimas na avaliação risco-benefício do produto, uma vez que os estudos clínicos demonstraram segurança e eficácias similares independente da via de administração.

Referências Bibliográficas:

1. Study 04I/hMG10: “A prospective, randomized, investigator-blind, controlled, clinical study of phase III on the clinical efficacy and tolerability of hMG-IBSA (IBSA Institut Biochimique SA) versus Menopur® (Ferring) administered subcutaneously in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF).”
2. Alviggi C, Cognigni GE, Morgante G, et al. A prospective, randomised, investigator-blind, controlled, clinical study on the clinical efficacy and tolerability of two highly purified hMG preparations administered subcutaneously in women undergoing IVF. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(7):695-9. doi: 10.3109/09513590.2013.788641.
3. Study 10EU/hMG02: “Safety and efficacy study comparing a new hMG formulation (hMG-IBSA) to a reference product (Menopur®) in patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilisation (IVF).”
4. Gocial et al. 2000; Nichols et al. 2001

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A menoprotina, que possui atividade tanto de hormônio LH quanto de FSH, induz o crescimento e desenvolvimento folicular ovariano, além da produção gonadal esteroidal em mulheres que não possuem falha ovariana primária. O FSH é o dirigente primário do recrutamento folicular e crescimento na foliculogênese primária, enquanto o LH é importante para a esteogênese ovariana e está envolvido nos eventos fisiológicos que levam ao desenvolvimento de um folículo pré ovulatório competente.

Farmacodinâmica

A substância ativa de Merional HG é a gonadotropina humana menopausal altamente purificada (HMG). O efeito principal da injeção de HMG é o desenvolvimento e maturação dos folículos de Graaf.

Farmacocinética

Absorção

A bioequivalência de concentração de soro FSH e LH seguindo a injeção subcutânea e intramuscular de hMG-IBSA não foi investigada. Após uma administração única de 300



UI de hMG-IBSA, os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram calculados (Valor médio \pm Desvio padrão):

FSH

C_{max} (UI/L): s.c. $7,5 \pm 2,8$, i.m. $6,5 \pm 2,1$

T_{max} (h): s.c. $21,8 \pm 9,3$, i.m. $19,4 \pm 7,4$

AUC_{0-inf} (UI/L): s.c. $525,8 \pm 95,8$, i.m. $486,6 \pm 131,3$

AC

C_{max} (UI/L): s.c. $0,47 \pm 0,32$, i.m. $0,63 \pm 0,52$

T_{max} (h): s.c. $9,8 \pm 3,8$, i.m. $9,1 \pm 3,3$

AUC_{0-inf} (UI/L): s.c. $8,92 \pm 7,61$, i.m. $11,23 \pm 8,77$

Eliminação

O nível de soro FSH diminui em meia vida de 45,2 horas (i.m.) e 41,1 horas (s.c.). HMG é excretado principalmente na urina.

Cinética em grupos especiais de pacientes

Não se sabe se os parâmetros farmacocinéticos de hMG são alterados em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Dados pré-clínicos

Nenhum dado pré-clínico está disponível.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez, lactação, falha primária do ovário (hipogonadismo hipogonadotrópico), hipersensibilidade a gonadotropina menopáusica humana (hMG) ou outras gonadotropinas (FSH, hCG) ou a qualquer um dos excipientes na formulação listados em “Composição”, esterilidade sem comprometimento do desenvolvimento folicular normal (exceto em pacientes participando de um programa de reprodução assistida medicamente), cistos ovarianos não relacionados à síndrome do ovário policístico, sangramento ginecológico patológico, carcinoma ovariano, uterino ou nos seios, tumor na glândula pituitária ou no hipotálamo, hiperprolactinemia, endocrinopatia não tratada de origem tireóidea ou adrenal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Um tratamento com gonadotropinas deve ser administrado somente por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de problemas de infertilidade e depois que qualquer possível causa de infertilidade tenha sido descartada (mecânica, imunológica ou andrológica) e apenas quando o acesso aos equipamentos necessários para realizar testes clínicos e endocrinológicos estiver disponível.

Antes de iniciar o tratamento, a infertilidade do casal deve ser avaliada. Além disso, quaisquer contraindicações supostas para gravidez devem ser descartadas. O casal deve ser informado que um tratamento de infertilidade com gonadotropinas envolve os seguintes riscos:

Síndrome de hiperestimulação ovariana

O início da hiperestimulação ovariana pode ser minimizado se a dosagem prescrita for seguida. O risco de hiperestimulação (ou superestimulação) ovariana deve, dessa forma, ser levado em consideração. Portanto, a paciente deve ser monitorada com cuidado

durante toda a duração do tratamento e por duas semanas após a administração de hCG. A incidência de hiperestimulação ovariana grave durante ensaios clínicos foi menos de 1%.

Em geral, reações ovarianas excessivas causadas por um tratamento com Merional HG apenas produzem efeitos colaterais graves em pacientes que receberam hCG para induzir a ovulação (geralmente 1-2 semanas após a administração de hCG e a ovulação), ou em pacientes grávidas.

Caso ocorram sintomas como dor abdominal e/ou tensão abdominal (possivelmente acompanhados por náusea e vômito), assim como hipertrofia ovariana, ou caso os níveis de estrogênio ou de exame de ultrassom sugiram reação ovariana excessiva, o tratamento com Merional HG deve ser interrompido.

Os critérios de avaliação de reação ovariana excessiva após estímulo folicular simples são: aumento do nível de plasma estradiol para mais de 4000 pmol/l ou 110 pg/ml e/ou presença de mais de 3 folículos com um diâmetro médio de 16 mm.

O risco de hiperestimulação é maior em caso de estímulo multifolicular, quando níveis de plasma estradiol excederem 11 nmol/l ou 3000 pg/ml e 20 folículos com um diâmetro médio de 12 mm estiverem presentes.

Níveis de estradiol acima de 20 nmol/l ou 5500 pg/ml e a presença de mais de 40 folículos são contraindicações à administração de hCG. Neste caso, a paciente será aconselhada a abster-se de relações sexuais.

Hiperestimulação ovariana, ascites com ou sem efusão pleural, hidrotórax ou hemoconcentração podem levar a hiperaldosteronismo secundário ou hipercoagulabilidade sanguínea. Estes sintomas podem ser mantidos sob controle por meio de medidas adequadas, evitando exames abdominais que não sejam estritamente necessários.

Na ausência de gravidez, estes sintomas desaparecerão espontaneamente com os fluxos menstruais seguintes. Casos graves requerem tratamento intensivo.

Durante o estímulo multifolicular, o risco de hiperestimulação ovariana pode ser reduzido por aspiração de todos os folículos antes da ovulação.

Neoplasias no sistema reprodutor

Existem relatos de neoplasia nos ovários e em outros órgãos reprodutores, que podem ser tanto benigna quanto maligna, em mulheres que se submeteram a regimes múltiplos para tratamentos de infertilidade. No entanto, ainda não está estabelecido se o tratamento com a gonadotropina aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Múltiplas gravidezes

A incidência de múltiplas gravidezes após a administração de Merional HG/hCG é de cerca de 20%. Na maioria dos casos, resulta em gêmeos.

Em pacientes passando por técnicas de reprodução assistida, o risco de gravidez múltipla é relacionado ao número de oocistos ou embriões implantados.

Perda gestacional

A incidência de perda gestacional é maior que na população geral, mas é comparável àquela de mulheres com distúrbios de fertilidade. A gravidez ectópica pode ocorrer particularmente em mulheres com histórico de doença tubária.

Gravidez/Lactação



Há indicações de riscos fetais com base em experiências em humanos e animais, nas quais os riscos envolvidos superam o benefício terapêutico. Este produto é, portanto, contraindicado para mulheres grávidas.

Não é conhecido se o HMG é excretado no leite e quais efeitos pode ter em bebês sendo amamentados. Portanto, o Merional HG é contraindicado durante a lactação.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

O Merional HG não tem efeitos sobre a habilidade de dirigir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações clinicamente significativas com outros produtos não foram relatadas até o momento. Ao usar o agonista GnRH para dessensibilização pituitária, uma dose mais alta de Merional HG pode ser necessária para obter uma resposta folicular adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Merional HG deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), dentro de sua embalagem original.

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

Não use o 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 objetivo do tratamento é induzir o desenvolvimento folicular por meio da administração de doses ajustadas individualmente de Merional HG, e subsequentemente a induzir a ovulação com uma injeção de hCG.

O desenvolvimento folicular é avaliado por exames de ultrassom e controles hormonais (estrogênios), além de exames clínicos. O tamanho e o número de folículos em desenvolvimento apenas podem ser determinados por meio de exames de ultrassom

Estímulo folicular simples

O tratamento geralmente começará durante a primeira semana do ciclo após fluxos menstruais espontâneos ou induzidos com 75 UI por dia (ou 150 UI a cada dois dias). O tratamento continuará até que os níveis de estrogênio (Plasma estradiol = 1,1-2,9 nMol/l=300 – 800 pg/ml) e o desenvolvimento folicular adequado (diâmetro ≤ 18 mm) sejam alcançados.

Em caso de falta de resposta ovariana, o tratamento pode ser descontinuado ou tentado com uma dose maior de 2 frascos de Merional HG 75 UI/dia (=150 UI hMG). Dois ciclos de tratamento adicionais usando o mesmo esquema devem ser conduzidos antes que a dosagem seja aumentada.

Caso os níveis de plasma de estrogênio aumentem muito rápido (> 100% em 2-3 dias) a dose do Merional HG deve ser reduzida.

Geralmente, um ciclo de tratamento com Merional HG dura 7-12 dias (máximo).

Estímulo folicular múltiplo

Geralmente, uma dose de 150 – 300 UI é injetada após o 2º ou 3º dia do ciclo até que o desenvolvimento folicular suficiente seja alcançado. Em determinados casos (resposta ruim do paciente), doses mais altas podem ser exigidas.

Na maioria dos casos, a duração máxima do tratamento é de 10 dias. Se Merional HG for administrado em conformidade com FSH, as doses serão reduzidas de acordo.

Indução de ovulação

Após 24 a 48 horas da última injeção de Merional HG, uma dose única de 5000 a 10000 UI de hCG é administrada, considerando que os testes clínicos e endocrinológicos demonstrem reação ovariana adequada - mas não excessiva (vide “Advertências e Precauções”). A ovulação ocorre 32 a 48 horas mais tarde.

As pacientes serão aconselhadas a ter relações sexuais todos os dias, a partir do dia da administração de hCG até que a ovulação seja esperada. Se a gravidez não for obtida apesar da ovulação, o tratamento pode ser repetido seguindo o mesmo esquema e dois ciclos de tratamento devem ser repetidos antes que doses mais altas sejam administradas.

Método de administração

Merional HG pode ser injetado por via intramuscular ou subcutânea.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais são listados de acordo com a classe e frequência do órgão do sistema: Muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000 <1/1000), muito raro (<1/10.000).

Efeitos e reações gerais no local de injeção:

Comuns: reações locais no local de injeção. Sintomas similares à gripe, como febre, dor nas articulações, dor abdominal, sensibilidade nos seios.

Distúrbios no sistema reprodutor:

Comuns: Hiperestimulação ovariana moderada a média, expansão ovariana, cistos no ovário, gravidez múltipla não desejada.

Raros: hiperestimulação ovariana grave com ascites, hidrotórax, sangramento abdominal, diarreia, hemoconcentração, oligúria e hipotonia.

Distúrbios gastrointestinais:

Comuns: distensão, náusea, vômito.

Distúrbios cardiovasculares

Raros: tromboembolismo arterial, oclusão das veias periféricas e cerebrais, embolismo pulmonar ou infarto.

Os ingredientes ativos neste produto medicinal são extraídos da urina humana. Os riscos potenciais de transmissão de agentes infecciosos não podem ser completamente descartados.

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

10. SUPERDOSE



Os efeitos de uma dosagem excessiva de Merional HG são desconhecidos. Entretanto, a síndrome de hiperestimulação ovariana não pode ser descartada.

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

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.2361.0089

Responsável Técnico: Silvio Luiz Tiezzi Cardoso

CRF-SP: 44.773

Fabricado por:

IBSA Institut Biochimique S.A.

Lamone - Suíça

Embalado por:

IBSA Institut Biochimique S.A.

Lamone - Suíça

OU

IBSA Institut Biochimique S.A.

Pambio-Noranco - Suíça

Importado e Distribuído com Exclusividade por:

UCB Biopharma Ltda

Avenida Pres. Juscelino Kubitschek, 1327

5º Andar - Vila Nova Conceição

CEP: 04543-011 - São Paulo - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

0302003045 R4 Rev. Outubro/2021



SAC
0800 016 6613



Histórico de Alteração para Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 18/02/2019 | 0151573190 | 10463 - Produto Biológico - Inclusão Inicial de Texto de Bula | 24/11/15 | 1033438156 | Produto Biológico - Registro de produto pela via de desenvolvimento individual | 29/01/2018 | - | VP e VPS | 75UI |
| 29/04/2019 | 0382052191 | 10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula | 13/06/18 | 0486045184 | Produto Biológico - Alteração dos cuidados de conservação | 15/04/2019 | 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento | VP e VPS | 75UI |
| 06/05/2019 | 0398840196 | 10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula | - | - | - | - | III - Dizeres Legais | VP e VPS | 75UI |



| | | | | | | | | | |
|------------|------------|---|---|---|---|---|-------------------------|----------|------|
| 23/03/2021 | 1116645212 | 10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula | - | - | - | - | 9. Reações Adversas | VPS | 75UI |
| - | - | 10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula | - | - | - | - | III - Dizeres Legais | VP e VPS | 75UI |