



Menogon[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó Liofilizado para Solução Injetável
75 U.I.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Menogon®

hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante (FSH + LH)

APRESENTAÇÕES:

Solução injetável de 75 U.I. de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante disponível em embalagens com 5 ampolas de pó liofilizado e 5 ampolas com diluente de 1 ml.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada ampola de pó liofilizado contém:

FSH (hormônio folículo estimulante) 75 U.I.

LH (hormônio luteinizante)..... 75 U.I.

Excipientes: lactose e hidróxido de sódio.

Cada ampola de diluente de 1 ml contém:

cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

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

Menogon® está destinado para o tratamento dos distúrbios da fertilidade nos seguintes casos:

Na mulher

- Esterilidade anovulatória, incluindo mulheres com síndrome de ovário policístico que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno;¹

- Falha do amadurecimento folicular e consequente insuficiência do corpo lúteo (caso outros tratamentos falharem) em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico;¹

- Hiperestimulação controlada em programas de fertilização assistida (por exemplo, fertilização *in vitro* / transferência de embrião (FIV/TE), transferência de gameta intrafalopiano (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).¹

¹CID: Infertilidade feminina

No homem

- Casos de deficiência da espermatogênese devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico.²

²CID: Infertilidade masculina**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

- Os resultados de uma revisão sistemática atual, incluindo 12 estudos randomizados e 3575 mulheres estão em consonância com metanálises publicadas anteriormente e apóiam a teoria de que o HMG (FSH + LH) é superior ao rFSH quanto à

eficácia clínica. A taxa de nascidos vivos foi significativamente maior no grupo de HMG (FSH+ LH) do que no grupo do rFSH, sem aumentar as chances de hiperestimulação ovariana. Pode-se concluir que o HMG (FSH + LH) tem demonstrado ser superior ao FSHr quanto aos resultados clínicos, com segurança equivalente para a paciente durante a reprodução assistida.¹

- Em mulheres que sofreram *down-regulation* utilizando um protocolo longo com HMG (FSH + LH) o tratamento resultou em mais gestações em andamento ou nascidos vivos do que em mulheres utilizando rFSH.²

- No presente estudo, 64% dos homens atingiram o volume de concentração espermática maior que 1×10^6 /ml após a terapia com gonadotropina (HCG e HMG [FSH + LH]). Além disso, quatro pacientes atingiram concentração espermática normal (20×10^6 /ml). Após o tratamento com gonadotropina (HCG e HMG [FSH + LH]), os valores médios da motilidade espermática foram acima de 30% (o que é um prognóstico bom para resultado positivo de inseminação intrauterina). Pode-se concluir que o tratamento com gonadotropina (HCG e FSH + LH) é seguro e efetivo em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.³

Referências bibliográficas:

¹ Hersham G Al-Inany e col. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. RBM, vol. 16 No.1.2008.

² Van Wely M, Weetgergaard LG, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Human menopausal gonadotropina versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. The Cochrane Library. 2003.

³ Tomomoto Ishikawa e col. Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hipogonadismo. Fértil Steril, 88. 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mulheres:

Menogon[®] contém FSH e LH, ambos necessários no processo de indução do crescimento folicular e estímulo da produção de esteroides gonadais em mulheres que não sofrem de insuficiência da função ovariana primária. O FSH é o condutor primário do recrutamento folicular e do crescimento na foliculogênese inicial, enquanto que o LH é importante para a esteroidogênese ovariana e está envolvido nos eventos fisiológicos, levando ao desenvolvimento de um folículo pré-ovulatório adequado. O crescimento folicular pode ser estimulado pelo FSH na ausência total do LH, porém os folículos resultantes desenvolvem-se de forma anormal e estão associados a níveis baixos de estradiol e a incapacidade de luteinizar até um estímulo normal ovulatório.

Em linha com a ação da atividade do LH em aumentar a atividade da esteroidogênese, os níveis de estradiol associados ao tratamento com a menopina (Menogon[®]) são maiores do que com os preparados de FSH recombinante em ciclos FIV/ICSI que sofreram *down-regulation*. Esta questão deve ser considerada durante o monitoramento da resposta das pacientes quanto aos níveis de estradiol. A diferença nos níveis de estradiol não é encontrada quando são utilizados protocolos de baixa dose para a indução da ovulação em pacientes anovulatórias.

Homens:

Nos testículos, o FSH estimula a espermatogênese pelas células de Sertoli. Possui efeito principalmente sobre a maturação do esperma e no desenvolvimento de espermatozoides. No entanto, é necessária alta concentração de andrógeno intratesticular, o que requer tratamento anterior com hCG (por exemplo, Choragon[®]).

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de FSH no Menogon[®] foi documentado. Após 7 dias de doses repetidas de 150 U.I. no Menogon[®] IM em mulheres saudáveis que sofreram *down-regulation*, a média da concentração plasmática da concentração de FSH (linha basal corrigida) foi de 9,3 U.I./L. A concentração máxima de FSH foi atingida dentro de 6 horas. Apesar de a concentração individual de LH *versus* curvas de tempo demonstrarem um aumento na concentração de LH após a dose de Menogon[®], os dados disponíveis foram inconclusivos para serem objeto de análise farmacocinética.

Menogon[®] é excretado primariamente pelos rins.

A farmacocinética de Menogon[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi investigada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Menogon[®] está contraindicado em mulheres que tenham:

- Tumores da glândula pituitária ou do hipotálamo;
- Carcinoma nos ovários, no útero ou nas mamas;
- Gravidez ou lactação;
- Hemorragia vaginal de causa desconhecida;
- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula; e
- Aumento dos ovários ou cisto ovariano não causado por ovário policístico

Menogon[®] está contraindicado em homens que tenham:

- Tumores da glândula pituitária ou do hipotálamo;
- Tumor nos testículos;
- Carcinoma de próstata; e
- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Menogon[®] não deve ser administrado nos seguintes casos nos quais o resultado do tratamento provavelmente não será favorável:

Em mulheres:

- Deficiência primária dos ovários;
- Mal-formação dos órgãos sexuais incompatível com a gravidez;
- Tumores fibroides do útero sendo incompatíveis com a gravidez.

Em homens:

- Insuficiência testicular primária.

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**”

No caso de tratamento de infertilidade, a gravidez somente ocorrerá quando o tratamento com Menogon[®] já tiver sido encerrado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Menogon[®] é um medicamento capaz de causar reações adversas, portanto deve ser prescrito por médicos que estão familiarizados com problemas de infertilidade.

A terapia com gonadotropinas requer a monitorização regular da resposta ovariana verificada apenas por ultrassonografia, ou em combinação com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo. Existe uma variabilidade considerável de resposta entre as pacientes à medicação, alguns pacientes podem apresentar baixa resposta ao tratamento.

A primeira injeção de Menogon[®] deve ser realizada sob supervisão direta do médico.

Mulheres:

Antes de iniciar o tratamento, devem ser avaliadas a infertilidade do casal e possíveis contra-indicações para gravidez. Em particular, as pacientes devem ser avaliadas quanto a hipotireoidismo, deficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores da pituitária e do hipotálamo em cujos casos deve ser realizado tratamento específico.

Pacientes que estão sob estímulo do crescimento folicular, tanto para o tratamento de esterilidade anovulatória quanto em programas de fertilização assistida, podem apresentar aumento do ovário ou hiperestimulação. Os dados sobre desenvolvimento e maturação do folículo requerem cuidadosa interpretação de um médico experiente.

Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO)

A SHEO é um evento médico distinto do aumento dos ovários não sério. A SHEO é uma síndrome que pode se manifestar com variado grau de severidade. Ela compreende o aumento dos ovários, elevados níveis de esteroides sexuais sanguíneos e da permeabilidade vascular, que podem resultar no acúmulo de líquidos nas cavidades peritoneal, pleural e raramente na pericárdica.

Os seguintes sintomas podem ser observados em caso de SHEO severa: dor e distensão abdominal, aumento ovariano severo, aumento de peso, dispneia, oligúria e sintomas gastrintestinais incluindo náusea, vômito e diarreia. A avaliação clínica pode revelar hipovolemia, hemoconcentração, desequilíbrio eletrolítico, ascite, hemoperitônio, efusão pleural, hidrotórax, dor pulmonar aguda e eventos tromboembólicos.

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

A aderência do paciente à dosagem e posologia recomendadas de Menogon® e monitoramento cuidadosa da terapia diminuirão a incidência de hiperestimulação ovariana e de gravidez múltipla.

Em técnicas de reprodução assistida (TRA), a aspiração de todos os folículos antes da ovulação pode reduzir a ocorrência de hiperestimulação.

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

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

A síndrome ocorre com maior incidência em pacientes com síndrome do ovário policístico.

Gravidez múltipla

A gravidez múltipla, especialmente com mais de dois fetos, possui um risco aumentado de eventos adversos maternos e dos resultados perinatais.

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

Em mulheres que estão submetendo-se a técnicas de reprodução assistida (TRA), o risco de gravidez múltipla está basicamente relacionada à quantidade e qualidade de embriões transferidos e à idade da paciente.

A paciente deve ser informada sobre o risco potencial de nascimentos múltiplos, antes de iniciar o tratamento.

Perda da gravidez

A incidência de perda da gravidez por abortos é maior em pacientes que estão submetendo-se a estimulação do crescimento folicular em TRA do que na população normal.

Gravidez ectópica

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

Neoplasia no sistema reprodutivo

Há relatos de neoplasia no sistema reprodutivo, tanto benigno quanto maligno, em mulheres que se submeteram a múltiplos tratamentos de infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformação congênita

A prevalência de malformações congênitas nas TRA pode ser um pouco maior do que em concepções espontâneas. Isto ocorre devido à idade da mãe, características do esperma e gestações múltiplas.

Eventos tromboembólicos

Mulheres com fatores de risco conhecidos a eventos tromboembólicos, tais como histórico pessoal ou familiar, obesidade severa (Índice de Massa Corpórea - IMC > 30 kg/m²) ou trombofilia podem ter maior probabilidade de eventos de tromboembolia venosa ou arterial, durante ou após o tratamento com gonadotropinas. Nestas mulheres, deve-se avaliar o risco-benefício da administração da gonadotropina. Deve-se também observar o fato de que a gravidez por si só, também aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

Homens:

Níveis endógenos elevados de FSH são indicativos de deficiência testicular primária. Tais pacientes não respondem à terapia com Menogon[®] e com hCG (gonadotropina coriônica).

Recomenda-se a análise do sêmen entre 4 a 6 meses após o início do tratamento para avaliar a resposta.

Cuidados e advertências para populações especiais

Não deve ser utilizado por pacientes idosos.

Não deve ser utilizado por crianças.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados se Menogon[®] influencia na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interação com outros medicamentos é desconhecida. Apesar de não haver nenhum estudo, acredita-se que o uso concomitante de Menogon[®] com o citrato de clomifeno aumente a resposta folicular. Quando for utilizado um agonista de GnRH para a dessensibilização da pituitária, uma dose mais alta de Menogon[®] pode ser necessária para atingir uma resposta folicular adequada.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Menogon[®] com alimentos e álcool.

Alterações em exames laboratoriais

Menogon[®] pode causar alteração nos níveis de hormônios sanguíneos, portanto tais exames podem ter resultados alterados em pacientes que utilizaram Menogon[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Menogon[®] deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz, em sua embalagem original. Nestas condições permanece viável para uso por 36 meses a partir da sua data de fabricação.

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.

O produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

Aspecto físico

Pó liofilizado e diluente (solução injetável).

Características organolépticas

Pó liofilizado: pastilha branca ou quase branca.

Diluente: líquido incolor e transparente.

A solução reconstituída deve ser clara e livre de material não dissolvido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

- 1) Abrir a ampola do diluente.
- 2) Aspirar o seu conteúdo (1 ml) em seringa esterilizada e introduzir o diluente na ampola com o pó de Menogon[®].
- 3) Completada a dissolução, aspirar o líquido e injetar. Deve ser evitada a agitação vigorosa. A solução não deve ser utilizada caso contenha partículas ou não esteja límpida.

O pó liofilizado deve ser reconstituído apenas com o diluente fornecido na embalagem.

A solução não deve ser utilizada caso contenha partículas ou não esteja límpida.

A concentração de Menogon[®] após a reconstituição de 1 ampola de pó liofilizado com 1 ampola de diluente é de 75 U.I. e o volume final da solução reconstituída é de cerca de 1 ml.

A solução reconstituída deve ser imediatamente aplicada por via intramuscular.

Menogon[®] não deve ser administrado na mesma injeção com outros produtos.

Posologia

O tratamento com Menogon[®] deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de problemas de fertilidade.

As recomendações sobre a dosagem e duração de tratamento podem ser alteradas, dependendo do tratamento atual.

Na mulher:

Existem grandes variações na resposta ao tratamento de paciente para paciente com a gonadotropina exógena. Com isso, é muito difícil estabelecer um esquema de dosagem para a indução da ovulação em mulheres anovulatórias. Portanto, as doses devem ser ajustadas individualmente, de acordo com a resposta ovariana. Isso requer acompanhamento dos níveis de estrógenos e/ou ultrassonografia.

Em geral, um esquema seqüencial de tratamento é recomendado, esse inicia-se com a administração diária de 1 ou 2 ml de Menogon[®]. A dose diária é gradualmente aumentada até os níveis de estrógenos iniciarem ascensão. Essa dose diária efetiva é então mantida até os níveis adequados de estrógenos pré-ovulatórios serem alcançados. Se os níveis de estrógenos se elevarem muito rapidamente, a dose diária deverá ser diminuída.

Quando os níveis adequados de estrógenos pré-ovulatórios forem atingidos, Menogon[®] deverá ser suspenso.

A ovulação pode então ser induzida pela administração de altas doses de HCG (Choragon[®]), por exemplo 5.000-10.000 U.I. por 1 ou 3 dias. Uma injeção repetida de 5.000 U.I. de HCG poderá ser administrada 7 dias após para prevenir a insuficiência do corpo lúteo.

No homem:

A posologia usual compreende 1 ou 2 ml de Menogon[®], 3 vezes por semana.

Essas injeções são geralmente combinadas com 3.000 U.I. de HCG em doses divididas durante cada semana, a fim de se obter o efeito LH necessário. Esse tratamento deverá ser prolongado pelo mínimo de 10-12 semanas, antes que alguma melhora na espermatogênese possa ser esperada. Uma vez constatada, em alguns casos, a manutenção poderá ser feita somente com HCG.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As possíveis reações adversas são:

Mulheres:

Reação muito comum (> 1/10): Reação e dor no local da injeção

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): cefaléia; náusea, dor abdominal, vômito; prurido; síndrome da hiperestimulação ovariana leve, moderada e severa; sintomas de gripe.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Febre

Reação muito rara (< 1/10.000): Hipersensibilidade

Reações no local da injeção foram relatadas em aproximadamente 55-60% da população estudada exposta em estudos clínicos que avaliaram a tolerância local. Em aproximadamente 12%, a reação foi considerada severa. Após administração intramuscular, reações no local da injeção foram relatadas em até 13% da população exposta.

Casos isolados de reações anafiláticas foram relatados com a administração de menotropinas.

Casos isolados de complicações tromboembólicas e de torções ovarianas foram relatadas com a administração de gonadotropinas.

Homens:

Foram relatados ginecomastia, acne e ganho de peso com o tratamento com gonadotropinas. Além disso, reações no local de injeção e alergia também podem ser esperadas na população masculina.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem não são conhecidos, porém pode-se esperar que ocorra síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), especialmente em mulheres com ovários policísticos.

Os sintomas associados à SHEO são: distensão e desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, aumento de peso, dificuldade de respirar e diminuição de urina.

O tratamento da SHEO dependerá do tratamento específico dos sintomas, porém pode incluir substituição de fluidos, paracentese abdominal e tromboprofilaxia.

Nos homens não se sabe quais são os efeitos da superdose.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.2876.0007

Farm. Resp.: Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

Fabricado por: Ferring GmbH

Wittland 11 D-24109 - Kiel, Alemanha

Embalado por: Ferring International Center SA - FICSA

Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 - St. Prex, Suíça

Importado e comercializado e registrado por: Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624 - São Paulo - SP

05455-050

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)



