



Menopur[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó líofilo injetável + solução diluente
75 UI**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Menopur[®]

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 75 UI de menotropina disponível em embalagens com 1 frasco-ampola de pó liofilizado com 75 UI de menotropina (LH 75 UI + FSH 75 UI altamente purificados) e 1 ampola com 1 mL de diluente.

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

menotropina que corresponde a 75 UI de LH e 75 UI de FSH

Excipientes: lactose monoidratada, polissorbato 20, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

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

Menopur[®] é destinado para o tratamento de infertilidade nos seguintes casos:

Mulheres:

Mulheres com insuficiência ovariana hipo – ou normogonadotrófica: estimulação do crescimento folicular, incluindo mulheres com síndrome de ovário policístico, que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno. Assim, tais pacientes requerem hiperestimulação controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos 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

Homens:

Destinado para o tratamento de infertilidade em homens com hipogonadismo hipo – ou normogonadotrófico: em combinação com hCG (gonadotropina coriônica humana) para estimular a espermatogênese.²

²CID: Infertilidade masculina

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que a menotropina (Menopur[®]) representa uma alternativa viável, devido à aplicação conveniente e ao custo-benefício ser maior em relação ao FSHr (hormônio folículo estimulante recombinante)¹. A eficácia de Menopur[®] pode ser comprovada com base nos dados de estudos realizados com este propósito, nos quais pode-se verificar que a taxa de gravidez em curso é maior com o uso de menotropina do que com o FSHr:¹

	Menopur [®]	FSHr
Total de mulheres submetidas a tratamento	344	317
Taxa de gravidez em curso	25% (n=85)	22% (n=71)

Outros estudos que compararam a efetividade de menotropina com FSHr em protocolos de estimulação ovariana de fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) demonstraram que:²

A segurança e a quantidade total de gonadotropina utilizada mostram-se comparáveis. Como a menotropina é de menor custo, uma análise de custo-benefício é esperada em favor da menotropina em ciclos de reprodução assistida em mulheres com supressão da hipófise. Por consequência, no ato da prescrição de gonadotropinas para hiperestimulação ovariana em FIV, deve-se usar a medicação mais acessível, no caso o Menopur[®].²

Outros estudos randomizados comprovaram que Menopur[®] é tão eficaz e seguro quanto o FSH-recombinante (FSHr).^{1,2} A segurança também foi comprovada, uma vez que as diferenças estatísticas não foram significativas quanto às taxas de aborto, gravidez múltipla, ciclos cancelados e síndrome da hiperestimulação ovariana.^{1,2}

Dados pré-clínicos de segurança:

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, os quais não foram observados durante a extensa experiência clínica.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva para avaliar os efeitos de Menopur[®] durante a gravidez ou pós-parto, pois o uso de Menopur[®] não é indicado durante esses períodos.

Menopur[®] consiste de hormônios naturais e não é esperado que seja genotóxico. Os estudos de carcinogenicidade não foram realizados, pois a indicação do produto é para o tratamento de curto prazo.³

Referências Bibliográficas:

¹ Klaus Diedrich et al. FERTILITY AND STERILITY, VOL. 78, Nº 3. September 2002.

² Van Wely M et al. The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford:Update Software.

³ Peter A. McAulity: Pharmaco-Toxicological Expert Report, Menopur[®] (highly purified Menotrophin). 02 April 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Menopur[®] é uma menotropina altamente purificada, que contém tanto a atividade do FSH quanto a atividade do LH, induzindo o crescimento folicular ovariano, o seu desenvolvimento e também a produção de esteroides das gônadas nas mulheres que não possuem deficiência ovariana primária. O FSH é o primeiro a participar do recrutamento e do crescimento no início da foliculogênese, enquanto que o LH é importante para a esteroidogênese e está envolvido nos eventos fisiológicos levando ao desenvolvimento de um folículo pré-ovulatório adequado.

O crescimento folicular pode ser estimulado pelo FSH, mesmo na ausência total do LH, porém, os folículos resultantes desenvolvem-se com anormalidades e estão associados aos baixos níveis de estradiol e à incapacidade de luteinização como um estímulo ovulatório normal.

De acordo com a atividade do LH em aumentar a esteroidogênese, os níveis de estradiol associados ao tratamento com Menopur[®] são maiores do que com as preparações de FSH recombinante em ciclos de supressão (*down-regulation*) para FIV/ICSI. Este fato deve ser considerado durante a monitorização da resposta dos pacientes, baseado nos níveis de estradiol. A diferença nos níveis de estradiol não é encontrada quando se utiliza um protocolo de indução da ovulação com baixa dosagem, em pacientes anovulatórias.

A gonadotropina coriônica humana (hCG) é um hormônio naturalmente presente na urina de mulheres que se encontram no período pós-menopausa. Este hormônio é o contribuinte principal da atividade do LH presente no Menopur[®].

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do FSH de Menopur[®] foi documentado. Após 7 dias de doses repetidas com 150 UI de Menopur[®] em voluntárias saudáveis submetidas à supressão hipofisária, a concentração máxima no plasma de FSH (linha basal) (média ± DP) para a administração SC e IM foi respectivamente $8,9 \pm 3,5$ UI/L e $8,5 \pm 3,2$ UI/L. As concentrações máximas de FSH foram atingidas dentro de 7 horas por ambas as vias de administração.

Após administrações repetidas, o FSH foi eliminado com meia vida (média ± DP) de 30 ± 11 horas e 27 ± 9 horas para a administração SC e IM respectivamente. Apesar da concentração individual do LH *versus* as curvas de tempo mostrarem um aumento na concentração do LH após a administração de Menopur[®], os dados disponíveis são muito escassos para serem objetos de análise da farmacocinética.

A menotropina é excretada basicamente pelos rins.

Não foi investigada a farmacocinética de Menopur[®] em pacientes com disfunção hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Menopur[®] está contraindicado nos seguintes casos:

Em mulheres que apresentam:

- tumores na glândula hipófise ou no hipotálamo;
- tumores no útero, ovários e mamas;
- gravidez e lactação;
- sangramento ginecológico de etiologia desconhecida;

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação;
- aumento dos ovários ou cistos que não tenham sido causados por síndrome de ovário policístico.

Nas situações abaixo, o tratamento não é favorável e, portanto Menopur® não deve ser administrado:

- falência primária ovariana;
- malformação de órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- mioma uterino incompatível com a gravidez.

Em homens que apresentam:

- câncer de próstata;
- tumores no testículo.

As seguintes condições devem ser apropriadamente tratadas antes do início da terapia com a menotropina:

- disfunções da glândula tireoide e do córtex da glândula suprarrenal;
- aumento do nível sérico de prolactina por diferentes causas (hiperprolactinemia);
- tumores na hipófise ou no diencéfalo (hipotálamo).

Este medicamento está classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A hCG não deve ser administrada para induzir a ovulação em mulheres cujos ovários foram involuntariamente hiperestimulados.

Menopur® é uma substância gonadotrópica capaz de causar reações adversas moderadas a severas e sua utilização deve ser indicada somente por médicos que estejam familiarizados com os problemas de infertilidade e seu tratamento.

A terapia com a menotropina requer a monitorização da resposta ovariana verificada regularmente pela ultrassonografia apenas ou em combinação com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo. Existe uma variabilidade considerável entre os pacientes frente à resposta da administração de menotropina, de forma que alguns pacientes podem apresentar uma resposta deficiente ao tratamento. Deve-se utilizar a menor dose eficaz para se atingir o objetivo terapêutico.

A primeira injeção de Menopur® deve ser realizada sob supervisão médica direta.

Antes de iniciar o tratamento, deve-se avaliar a infertilidade do casal e as contraindicações para a gravidez. Os pacientes devem ser avaliados especialmente quanto ao hipotireoidismo, deficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores da hipófise e hipotálamo e se necessário, o médico deve adotar o tratamento específico.

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

Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO):

A SHEO é um evento clínico distinto do aumento controlado dos ovários. A SHEO é uma síndrome que pode se manifestar com crescente grau de severidade. Ela compreende o aumento do ovário, aumento dos 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, dispnéia, oligúria e sintomas gastrointestinais 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 a hCG seja administrado para iniciar a ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana, é prudente não utilizar

a hCG e instruir a paciente a não ter relações sexuais ou usar outro método anticoncepcional de barreira por pelo menos 4 dias. A síndrome de hiperestimulação ovariana poderá progredir rapidamente (dentro de 24 horas até vários dias) e tornar-se um evento médico grave, portanto as pacientes devem ser monitoradas por pelo menos 2 semanas após a administração de hCG.

A adesão à dosagem e posologia recomendadas de Menopur[®] e monitoramento cuidadoso 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 induzir 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 depois de encerrado o 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 iniciado um tratamento específico para SHEO.

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

Gravidez múltipla:

A gravidez múltipla, especialmente as com mais de três fetos, aumenta as chances de ocorrerem efeitos adversos maternos e perinatais.

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

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

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

Perda da gravidez:

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

Gravidez ectópica:

Mulheres que possuam histórico de doença tubária correm o risco de gravidez ectópica, tanto nos casos de gravidez por concepção espontânea, como no tratamento de fertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após FIV foi reportada em 2 a 5%, comparando-se a 1 a 1,5% da população em geral.

Neoplasia no sistema reprodutivo:

Há relatos de neoplasia nos ovários e em outros órgãos reprodutivos, tanto benigna quanto maligna, em mulheres que se submeteram a regimes múltiplos de tratamentos de infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformação congênita:

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

Advertências e precauções para populações especiais

Não deve ser utilizado por pacientes idosos.

Não deve ser utilizado por crianças.

Gravidez e Lactação

Menopur[®] não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou lactentes.

Há dados limitados do uso de menopurina em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos de Menopur[®] durante a gravidez.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É pouco provável que Menopur[®] influencie na capacidade de dirigir e/ou 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 Menopur[®] com o citrato de clomifeno aumente a resposta folicular.

Quando for utilizado um agonista de GnRH para a dessensibilização da hipófise, uma dose mais alta de Menopur[®] deve ser necessária para atingir uma resposta folicular adequada.

A menopurina pode ser injetada junto com a hCG (gonadotropina coriônica humana) no tratamento da infertilidade masculina.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados sobre a interação de Menopur[®] com alimentos e álcool.

Alterações nos exames laboratoriais

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Menopur[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz, em sua embalagem original; nestas condições permanece viável para uso por 24 meses a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem. Não congelar.

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.

Aspecto físico

Frasco-ampola incolor contendo pó liofilizado.

Ampola de diluente incolor contendo diluente.

Características organolépticas

Pó liofilizado: branco ou quase branco. Um aglomerado de pó branco ou quase branco (pó liofilizado) deverá ser visível ao fundo do frasco e este poderá apresentar-se disperso ou como se fosse uma pastilha.

Solução injetável: líquido transparente e incolor.

A solução reconstituída deve ser límpida 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 preparo:

- 1) Antes de retirar a tampa protetora do frasco-ampola, observar atentamente a presença do pó liofilizado no frasco-ampola;
- 2) Fixar a agulha de reconstituição na seringa;

- 3) Abrir a ampola do diluente, colocando o polegar na direção do ponto azul da ampola;
- 4) Aspirar o seu conteúdo (1 mL) em seringa esterilizada;
- 5) Introduzir o diluente no frasco-ampola com o pó liofilizado de Menopur®;
- 6) Completada a dissolução, aspirar o líquido e injetar.

A concentração de Menopur® após a reconstituição de um frasco-ampola do pó liofilizado com uma ampola de diluente é de 75 UI e o volume final da solução reconstituída é de cerca de 1 mL.

A solução reconstituída deve ser imediatamente aplicada por via subcutânea ou intramuscular.

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

A reconstituição deve ser feita utilizando o líquido diluente que acompanha a embalagem.

Para evitar um grande volume de injeções, até 3 (três) frascos-ampola do pó liofilizado podem ser reconstituídos (dissolvidos) em uma ampola de diluente de 1 mL. Deve ser evitada a agitação vigorosa.

Posologia

A posologia descrita é idêntica para administração subcutânea e para administração intramuscular.

Existe uma grande variação na resposta ao tratamento com menotropinas exógenas. Portanto, é muito difícil definir um esquema posológico, sendo assim, a dosagem deve ser ajustada individualmente dependendo da resposta ovariana.

Menopur® pode ser utilizado sozinho ou em combinação com agonistas ou antagonistas de hormônios liberadores de gonadotropina (GnRH).

As recomendações de dose ou duração do tratamento podem mudar dependendo do protocolo de tratamento atual.

Na mulher:

Mulheres com anovulação (incluindo Síndrome dos Ovarios Policísticos)

O objetivo da terapia com Menopur® é desenvolver um único folículo de Graaf a partir do qual o oócito será liberado, após a administração de hCG.

A dosagem de Menopur® para indução do crescimento folicular em procedimentos de baixa complexidade (coito programado e inseminação intrauterina) em mulheres normo ou hipogonadotróficas tem variação individual. A quantidade depende da reação ovariana e deve ser definida através de exames ultrassonográficos dos ovários e mensuração dos níveis de estradiol.

Se a dosagem de Menopur® for muito alta, podem ocorrer crescimentos foliculares uni e bilaterais múltiplos.

Em geral, a terapia com Menopur® é iniciada dentro dos 7 primeiros dias do ciclo menstrual com uma dosagem inicial diária de 75 a 150 UI, a qual deve ser mantida por 7 dias. Se os ovários não responderem, a dosagem pode ser aumentada gradativamente até surgirem evidências de aumento da secreção de estradiol e de crescimento folicular. O ajuste na dose não deve ser feito em frequência maior que 7 dias. É recomendado o aumento de dose de 37,5 UI por ajuste, e não deve exceder 75 UI. O tratamento com a mesma dosagem de Menopur® é continuado até atingir-se um nível sérico de estradiol pré-ovulatório. Se o nível aumentar muito rapidamente, a dosagem deve ser reduzida. A dose máxima diária não deve ultrapassar 225 UI. Caso a paciente não responda adequadamente após 4 semanas de tratamento, um novo tratamento deve ser iniciado com uma dosagem inicial maior do que a do ciclo anterior.

Para induzir a ovulação, após uma resposta ótima do tratamento com Menopur®, utiliza-se 5.000 ou 10.000 UI de hCG (gonadotropina coriônica humana) injetado por via intramuscular, 1 dia após a última administração de Menopur®.

Importante para o procedimento de coito programado: recomenda-se que a paciente tenha relação sexual no dia e no dia seguinte da administração da hCG. Como alternativa, a inseminação intrauterina pode ser realizada.

OBSERVAÇÃO: Caso ocorra uma resposta excessiva ao Menopur®, a administração subsequente de hCG pode causar uma hiperestimulação involuntária dos ovários. Neste caso, o tratamento com Menopur® deve ser interrompido e a hCG não deve ser usado. A paciente deverá utilizar um método anticoncepcional de barreira (por exemplo: preservativo) ou evitar relações sexuais até o início da próxima menstruação.

Mulheres submetidas à Hiperestimulação Ovariana Controlada

A dosagem de Menopur® para a hiperestimulação controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos em programas de fertilização assistida (FIV = fertilização *in vitro* / ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides) pode variar de pessoa para pessoa.

De um modo geral podem ser recomendados os seguintes esquemas posológicos:

Quando for utilizado agonista de GnRH, a terapia com Menopur[®] deve ser iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista. No caso de utilização de antagonistas de GnRH, o início da terapia com Menopur[®] ocorre no 2º ou 3º dia do ciclo menstrual. A dose inicial recomendada de Menopur[®] é 150 a 225 UI por, pelo menos, 5 dias iniciais do tratamento. Baseado no monitoramento clínico (ultrassonografia do ovário em combinação ou não com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo), as doses subsequentes devem ser ajustadas de acordo com a resposta individual e não devem exceder a quantidade de 150 UI por ajuste. A dosagem máxima diária não deve exceder 450 UI e na maioria dos casos não é recomendado a utilização acima de 20 dias.

É recomendada a utilização de esquemas de ajustes de doses acima citadas.

Quando um número adequado de folículos atingir um tamanho apropriado, uma única injeção de até 10.000 UI de hCG deve ser administrada para induzir a maturação folicular final, na preparação de recuperação de oócito. As pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas por, pelo menos, 2 semanas após a administração de hCG. Caso ocorra uma resposta excessiva ao Menopur[®], a administração subsequente de hCG pode causar uma hiperestimulação involuntária dos ovários. Neste caso, o tratamento com Menopur[®] deve ser interrompido e a hCG não deve ser usado. A paciente deverá utilizar um método anticoncepcional de barreira (por exemplo: preservativo) ou evitar relações sexuais até o início da próxima menstruação.

No homem:

Inicialmente, de 1.000 a 3.000 UI de hCG (gonadotropina coriônica humana) são administrados 3 vezes por semana, até atingir-se um nível sérico de testosterona normal. Então, de 75 a 150 UI de Menopur[®] são administradas 3 vezes por semana, por alguns meses e de acordo com o critério médico.

O médico deverá orientar a/o paciente quanto ao protocolo de uso, para que não haja comprometimento do sucesso terapêutico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente relatados durante o tratamento com Menopur[®] em estudos clínicos são: Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHEO), cefaleia, dores abdominais, aumento do abdômen e dor no local da aplicação do medicamento. Nenhuma dessas reações adversas foi relatada com uma incidência superior a 5%.

Segue abaixo, as principais reações adversas em mulheres tratadas com Menopur[®] em estudos clínicos, distribuídas em frequência. São mencionadas também, as reações adversas ocorridas durante o período pós-comercialização com frequência desconhecida.

As reações adversas que podem surgir são:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor e aumento do abdômen, náusea, síndrome de estimulação excessiva dos ovários, dor pélvica^f, cefaleia, dor e reação no local da injeção^b (vermelhidão, dor, inchaço e prurido).

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): vômitos, desconforto abdominal, diarreia, fadiga, tontura, cisto ovariano, desconforto nas mamas^g, ondas de calor.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): acne, erupção cutânea.

Reação com frequência desconhecida: distúrbios visuais^a, febre, mal-estar, reações de hipersensibilidade^c, aumento de peso, dor musculoesquelética^d, torção ovariana^e, prurido, urticária, tromboembolismo^e.

^a Casos individuais de amaurose temporária, visão dupla, midríase, escotoma, fotopsia, flocos vítreos, visão turva e prejuízo da visão foram relatados como distúrbios visuais durante o período pós-comercialização.

^b A reação local mais frequentemente relatada foi a dor no local de aplicação.

^c Casos de reações alérgicas localizadas ou generalizadas, incluindo reações anafiláticas juntamente com sintomatologia associada têm sido raramente relatados.

^d Dores musculoesqueléticas incluem: artralgia, dores nas costas, dores no pescoço e dores nas extremidades.

^e Sintomas gastrointestinais associados com SHEO, como aumento e desconforto do abdômen, náusea, vômitos e diarreia foram relatados com Menopur[®] em estudos clínicos. Em casos de ascite e coleção de fluido pélvico, efusão pleural, dispnéia, oligúria, eventos tromboembólicos e torção ovariana têm sido relatados como complicações raras.

^f Dores pélvicas incluem: dor ovariana e dores nos anexos uterinos.

^g Desconforto das mamas incluem: dores nas mamas, sensibilidade mamária, dores nos mamilos e inchaço das mamas.

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 a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), especialmente em mulheres com ovários policísticos.

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 - 1.2876.0011

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

Fabricado por (pó liofilizado): Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.

Fabricado por (diluyente): Haupt Pharma Wülfing GmbH
Gronau, Alemanha

Embalado por: Ferring International Center SA - FICSA
St. Prex, Suíça.

Importado, 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 06/10/2014

CCDS 2012/07 V05



Menopur[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó liófilizado + solução diluente
600 UI e 1200UI**

menotropina (LH + FSH)**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Menopur® 600 UI e Menopur® 1200 UI

APRESENTAÇÕES**Menopur® 600 UI:**

Solução injetável de 600 UI de menotropina disponível em embalagens com 1 frasco-ampola de pó liofilizado com 600 UI de menotropina (LH 600 UI + FSH 600 UI altamente purificados), 1 seringa preenchida com 1 mL de diluente, 1 agulha para reconstituição, 9 algodões umedecidos com álcool para limpeza do local de administração e 9 seringas descartáveis com agulhas fixas para administração.

Menopur® 1200 UI:

Solução injetável de 1200 UI de menotropina disponível em embalagens com 1 frasco-ampola de pó liofilizado com 1200 UI de menotropina (LH 1200 UI + FSH 1200 UI altamente purificados), 2 seringas preenchidas com 1 mL de diluente cada, 1 agulha para reconstituição, 18 algodões umedecidos com álcool para limpeza do local de administração e 18 seringas descartáveis com agulhas fixas para administração.

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Menopur® 600 UI:**

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

menotropina que corresponde a 600 UI de LH e 600 UI de FSH

Excipientes: lactose monoidratada, polissorbato 20, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e ácido fosfórico concentrado.

Cada seringa preenchida de diluente de 1 mL contém:

metacresol e água para injetáveis.

Menopur® 1200 UI:

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

menotropina que corresponde a 1200 UI de LH e 1200 UI de FSH

Excipientes: lactose monoidratada, polissorbato 20, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e ácido fosfórico concentrado.

Cada seringa preenchida de diluente de 1 mL contém:

metacresol e água para injetáveis.

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

Menopur® é destinado para o tratamento de infertilidade nos seguintes casos:

Mulheres com insuficiência ovariana hipo – ou normogonadotrófica: estimulação do crescimento folicular, incluindo mulheres com síndrome de ovário policístico que não responderam ao

tratamento com citrato de clomifeno. Assim, tais pacientes requerem hiperestimulação controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos 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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que a menotropina (Menopur[®]) representa uma alternativa viável, devido a aplicação conveniente e o custo-benefício serem maiores em relação ao FSHr (hormônio folículo estimulante recombinante).¹ A eficácia de Menopur[®] pode ser comprovada com base nos dados de estudos realizados com este propósito, nos quais pode-se verificar que a taxa de gravidez em curso é maior com o uso de menotropina do que com o FSH-r¹:

	Menopur [®]	FSH-r
Total de mulheres submetidas a tratamento	344	317
Taxa de gravidez em curso	25% (n=85)	22% (n=71)

Outros estudos que compararam a eficácia da menotropina com FSH-r em protocolos de estimulação ovariana sua fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) demonstraram que:²

A segurança e a quantidade total de gonadotropina utilizada mostram-se comparáveis. Como a menotropina é de menor custo, uma análise de custo-benefício é esperada em favor da menotropina em ciclos de reprodução assistida em mulheres com supressão da hipófise. Por consequência, no ato da prescrição de gonadotropinas para hiperestimulação ovariana em FIV, deve-se usar a medicação mais acessível, no caso o Menopur[®].²

Outros estudos randomizados comprovaram que Menopur[®] (menotropina) é tão eficaz e seguro quanto o FSH-recombinante (FSH-r).^{1,2} A segurança também foi comprovada, uma vez que as diferenças estatísticas não foram significativas quanto às taxas de aborto, gravidez múltipla, ciclos cancelados e síndrome da hiperestimulação ovariana.^{1,2}

Dados pré-clínicos de segurança;

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, os quais não foram observados durante a extensa experiência clínica.

Não foram realizados Estudos de toxicidade reprodutiva para avaliar os efeitos de Menopur[®] durante a gravidez ou pós-parto, pois o uso de Menopur[®] não é indicado durante esses períodos. Menopur[®] consiste de hormônios naturais e não é esperado que seja genotóxico. Os estudos de carcinogenicidade não foram realizados, pois a indicação do produto é para o tratamento de curto prazo.³

Referências Bibliográficas:

¹ Klauss Diedrich et al. Fertility & Sterility, vol. 78, nº 3. September 2002.

² Van Wely M et al. The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford:Update Software.

³ Peter A. McNulty: Pharmaco-Toxicological Expert Report, Menopur[®] (highly purified Menotrophin). 02 April 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Menopur[®] é uma menotropina altamente purificada, que contém tanto a atividade FSH quanto a atividade LH, induzindo o crescimento folicular ovariano, o seu desenvolvimento e também a produção de esteroides das gônadas nas mulheres que não possuam deficiência ovariana

primária. O FSH é o primeiro a participar do recrutamento e do crescimento no início da foliculogênese, enquanto que o LH é importante para a esteroidogênese e está envolvido nos eventos fisiológicos levando ao desenvolvimento de um folículo pré-ovulatório adequado.

O crescimento folicular pode ser estimulado pelo FSH, mesmo na ausência total do LH, porém os folículos resultantes desenvolvem-se com anormalidades e estão associados a baixos níveis de estradiol e incapacidade de luteinização como num estímulo ovulatório normal.

De acordo com a atividade LH em aumentar a esteroidogênese, os níveis de estradiol associados ao tratamento de Menopur[®] são maiores do que com as preparações de FSH recombinante em ciclos de supressão (*downregulation*) hipofisária para FIV/ICSI. Este fato deve ser considerado durante o monitoramento da resposta das pacientes, baseado nos níveis de estradiol. A diferença nos níveis de estradiol não é encontrada quando se utiliza um protocolo de indução da ovulação com baixa dosagem em pacientes anovulatórias.

A gonadotropina coriônica humana (hCG) é um hormônio naturalmente presente na urina de mulheres que se encontram no período pós-menopausa. Este hormônio é o contribuinte principal da atividade do LH presente no Menopur[®].

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do FSH de Menopur[®] foi documentado. Após 7 dias de doses repetidas com 150 UI de Menopur[®] em voluntárias saudáveis submetidas à supressão hipofisária, a concentração máxima no plasma de FSH (linha basal) (média ± DP) para a administração SC e IM foi respectivamente $8,9 \pm 3,5$ UI/L e $8,5 \pm 3,2$ UI/L. As concentrações máximas de FSH foram atingidas dentro de 7 horas por ambas as vias de administração.

Após administrações repetidas, o FSH foi eliminado com meia vida (média ± DP) de 30 ± 11 horas e 27 ± 9 horas para a administração SC e IM respectivamente. Apesar da concentração individual do LH *versus* as curvas de tempo mostrar um aumento na concentração do LH após a administração de Menopur[®], os dados disponíveis são muito escassos para serem objetos de análise da farmacocinética.

A menotropina é excretada basicamente pelos rins.

Não foi investigada a farmacocinética de Menopur[®] em pacientes com disfunção hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Menopur[®] está contraindicado nos seguintes casos:

Em mulheres que apresentam:

- tumores na glândula hipófise ou no hipotálamo;
- tumores no útero, ovários e mamas;
- gravidez e lactação;
- sangramento ginecológico de etiologia desconhecida;
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação.
- aumento dos ovários ou cistos que não tenham sido causados por síndrome de ovário policístico;

Nas situações abaixo, o tratamento não é favorável e, portanto Menopur[®] não deve ser administrado:

- falência primária ovariana;
- malformação de órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez;
- tumor fibroide do útero incompatível com a gravidez.

As seguintes condições devem ser apropriadamente tratadas antes do início da terapia com a menotropina:

- disfunções da glândula tireoide e do córtex da glândula suprarrenal;

- aumento do nível sérico de prolactina por diferentes causas (hiperprolactinemia);
- tumores na glândula pituitária ou no diencéfalo (hipotálamo).

A menopina não deve ser administrada para induzir a ovulação em mulheres cujos ovários foram involuntariamente hiperestimulados.

Este medicamento está classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista**”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Menopur[®] é uma substância gonadotrópica capaz de causar reações adversas moderadas a severas e sua utilização deve ser indicada somente por médicos que estejam familiarizados com os problemas de infertilidade e seu tratamento.

A terapia com a menopina requer a monitoramento da resposta ovariana verificada regularmente apenas pela ultrassonografia ou em combinação com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo. Existe uma variabilidade considerável entre os pacientes frente à resposta da administração de menopina, de forma que alguns pacientes podem apresentar uma resposta deficiente ao tratamento. Deve-se utilizar a menor dose eficaz para se atingir o objetivo terapêutico.

A primeira injeção de Menopur[®] deve ser realizada sob supervisão médica direta.

Antes de iniciar o tratamento, deve-se avaliar a infertilidade do casal e as contraindicações para a gravidez. Os pacientes devem ser avaliados especialmente quanto ao hipotireoidismo, deficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores da hipófise e hipotálamo e se necessário, o médico deve adotar o tratamento específico.

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

Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO):

A SHEO é um evento clínico distinto do aumento controlado dos ovários. A SHEO é uma síndrome que pode se manifestar com crescente grau de severidade. Ela compreende o aumento dos ovários, aumento das doses 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 iniciar a ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana, é prudente não utilizar o hCG e instruir a paciente a não ter relações sexuais ou usar outro método anticoncepcional de barreira por pelo menos 4 dias. A síndrome de hiperestimulação ovariana poderá progredir rapidamente (dentro de 24 horas até vários dias) e

tornar-se um evento médico grave, portanto as pacientes devem ser monitoradas por pelo menos 2 semanas após a administração de hCG.

A adesão à dosagem e posologia recomendadas de Menopur® e monitoramento cuidadoso da terapia diminuirão a incidência da 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 depois de encerrado o 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 iniciado um tratamento específico para SHEO.

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

Gravidez múltipla:

A gravidez múltipla, especialmente as com mais de três fetos, aumenta as chances de ocorrerem efeitos adversos maternos e 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. A maioria dos casos de concepção múltipla é de gêmeos. Para minimizar o risco de gravidez múltipla, deve-se monitorar cuidadosamente a resposta ovariana.

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

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

Perda da gravidez:

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

Gravidez ectópica:

Mulheres que possuam histórico de doença tubária correm o risco de gravidez ectópica, tanto nos casos de gravidez por concepção espontânea como no tratamento de fertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após FIV foi descrita em 2 a 5%, comparando-se a 1 a 1,5% da população em geral.

Neoplasia no sistema reprodutivo:

Há relatos de neoplasia nos ovários e em outros órgãos reprodutivos, tanto benigna quanto maligna, em mulheres que se submeteram a regimes múltiplos de tratamentos de infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco destes tumores em mulheres inférteis.

Malformação congênita:

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

Eventos tromboembólicos:

Mulheres com fatores de risco conhecidos, sujeitas a eventos tromboembólicos, tais como: histórico pessoal ou familiar, obesidade severa (Índice de Massa Corpórea - IMC > 30 kg/m²) ou trombofilia, podem ter um aumento no risco de eventos de tromboembolia venosa ou arterial, durante ou após o tratamento com gonadotropinas.

Nestas mulheres, deve-se avaliar o risco-benefício da administração da gonadotropina. Deve-se também observar o fato de que a gravidez por si só, também aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

Advertências e precauções para populações especiais

Não deve ser utilizado por pacientes idosos.

Não deve ser utilizado por crianças.

Gravidez e Lactação

Menopur[®] não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou lactentes.

Há dados limitados do uso de menotropina em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos de Menopur[®] durante a gravidez.

Este medicamento está classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista**”.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas

É pouco provável que Menopur[®] influencie na capacidade de dirigir e/ou 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 Menopur[®] com o citrato de clomifeno aumente a resposta folicular.

Quando for utilizado um agonista de GnRH para a dessensibilização da hipófise, uma dose mais alta de Menopur[®] pode ser necessária para atingir uma resposta folicular adequada.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados sobre a interação de Menopur[®] com alimentos e álcool.

Alterações nos exames laboratoriais

Com exceção da determinação dos níveis hormonais de testosterona, de estrógenos e progesterona, não há registros de alterações em outros exames laboratoriais.

7. CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO

Menopur[®] 600 UI e Menopur[®] 1200 UI devem ser armazenados sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Nestas condições, permanecem viáveis para uso por 36 meses a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem. Não congelar.

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.

Aspecto físico

Frasco-ampola incolor contendo pó liofilizado.

Seringa preenchida contendo diluente.

Características organolépticas

Pó liofilizado: branco ou quase branco.

Diluente: líquido incolor e transparente.

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

Após o preparo, manter no frasco-ampola por até 28 dias sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). A solução reconstituída não pode ser congelada.

Retirar o frascoampola da geladeira 15 a 20 minutos antes da aplicação para atingir a temperatura ambiente. Após a aplicação guardar novamente o frascoampola na geladeira.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Menopur[®] deve ser administrado pela via intramuscular ou subcutânea.

Modo de usar

A reconstituição deve ser feita utilizando o líquido diluente que acompanha a embalagem.

Acoplar a agulha de reconstituição na seringa preenchida. Injetar todo o conteúdo do diluente no frasco-ampola com pó liofilizado. O pó liofilizado deve se dissolver rapidamente formando uma solução límpida. Se necessário, gire o frasco-ampola lentamente entre as mãos até a solução ficar límpida. Deve-se evitar a agitação vigorosa.

As seringas descartáveis com as agulhas fixas para administração estão disponíveis nos cartuchos de Menopur[®] e são graduadas de 37,5 UI a 600 UI de FSH/LH.

Retirar a solução reconstituída do frasco-ampola com a seringa de administração de acordo com a dose prescrita. Cada mL de solução reconstituída contém 600 UI de FSH e LH.

Cada frasco-ampola com a solução reconstituída de 600 UI ou 1200 UI de Menopur[®] deve ser de uso exclusivo de um único paciente.

Retirar a dose exata de solução reconstituída, conforme prescrição médica, com a seringa de administração descartável, e administrar a dose imediatamente.

O pó liofilizado deve ser reconstituído antes do uso. A solução reconstituída é preconizada para múltiplas injeções, deve ficar armazenada no frasco-ampola, pode ser utilizada por até 28 dias sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e não pode ser congelada.

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

Descartar os itens utilizados em lixeiras apropriadas.

Posologia

A posologia descrita é idêntica para administração subcutânea e para administração intramuscular.

Existe uma grande variação na resposta ao tratamento com menotropinas exógenas. Portanto, é muito difícil definir um esquema posológico, sendo assim, a dosagem deve ser ajustada individualmente dependendo da resposta ovariana.

Menopur[®] pode ser utilizado sozinho ou em combinação com agonistas ou antagonistas de hormônios liberadores de gonadotropinas (GnRH).

Mulheres com anovulação (incluindo Síndrome dos Ovarios Policísticos)

A dosagem de Menopur[®] para indução do crescimento folicular em procedimentos de baixa complexidade (coito programado e inseminação intra-uterina) em mulheres normo ou hipogonadotróficas tem variação individual. A quantidade depende da reação ovariana e deve ser definida através de exames ultrassonográficos dos ovários e mensuração dos níveis de estradiol. Se a dosagem de Menopur[®] for muito alta, podem ocorrer crescimentos foliculares uni e bilaterais múltiplos.

Em geral, a terapia com Menopur[®] é iniciada dentro dos 7 primeiros dias do ciclo menstrual com uma dosagem inicial diária de 75 a 150 UI, a qual deve ser mantida por 7 dias. Se os ovários não responderem, a dosagem pode ser gradativamente aumentada até surgirem evidências de aumento da secreção de estradiol e de crescimento folicular. O ajuste na dose não deve ser feito em frequência maior que 7 dias. É recomendado o aumento de dose de 37,5 UI por ajuste, e não deve exceder 75 UI. O tratamento com a mesma dosagem de Menopur[®] é continuado até atingir-se um nível sérico de estradiol pré-ovulatório. Se o nível aumentar muito rapidamente, a dosagem deve ser reduzida. A dose máxima diária não deve ultrapassar 225 UI. Caso a paciente não responda adequadamente após 4 semanas de tratamento, um novo o tratamento deve ser iniciado com uma dosagem inicial maior do que a do ciclo anterior.

Para induzir a ovulação, após uma resposta ótima do tratamento com Menopur[®], utiliza-se 5.000 UI ou 10.000 UI de hCG (gonadotropina coriônica) injetado por via intramuscular, 1 dia após a última administração de Menopur[®].

Importante: No coito programado recomenda-se que a paciente tenha relação sexual no dia e no dia seguinte da administração do hCG. Como alternativa, a inseminação intra-uterina pode ser realizada.

OBSERVAÇÃO: Caso ocorra uma resposta excessiva ao Menopur[®], a administração subsequente de hCG pode causar uma hiperestimulação involuntária dos ovários. Neste caso, o tratamento com Menopur[®] deve ser interrompido e o hCG não deve ser usado. A paciente deverá utilizar um método anticoncepcional de barreira (por exemplo: preservativo) ou evitar relações sexuais até o início da próxima menstruação.

Mulheres submetidas à Hiperestimulação Ovariana Controlada

A dosagem de Menopur[®] para a hiperestimulação controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos em programas de fertilização assistida (FIV = fertilização *in vitro* / ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides) pode variar de pessoa para pessoa.

De um modo geral podem ser recomendados os seguintes esquemas posológicos:

Quando for utilizado agonista de GnRH, a terapia com Menopur[®] deve ser iniciada aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento com o agonista. No caso de utilização de antagonistas de GnRH, o início da terapia com Menopur[®] ocorre no 2º ou 3º dia do ciclo menstrual. A dose inicial recomendada de Menopur[®] é 150 a 225 UI por, pelo menos, 5 dias iniciais do tratamento. Baseado no monitoramento clínico (ultrassonografia do ovário em combinação ou não com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo), as doses subsequentes devem ser ajustadas de acordo com a resposta individual e não devem exceder a quantidade de

150 UI por ajuste. A dosagem máxima diária não deve exceder 450 UI e na maioria dos casos não é recomendado a utilização acima de 20 dias.

É recomendada a utilização de esquemas de ajustes de doses acima citadas.

Quando um número adequado de folículos atingir um tamanho apropriado, uma única injeção de até 10.000 UI de hCG deve ser administrada para induzir a maturação folicular final, na preparação de recuperação de oócito. As pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas por, pelo menos, 2 semanas após a administração de hCG. Caso ocorra uma resposta excessiva ao Menopur[®], a administração subsequente de hCG pode causar uma hiperestimulação involuntária dos ovários. Neste caso, o tratamento com Menopur[®] deve ser interrompido e o hCG não deve ser usado. A paciente deverá utilizar um método anticoncepcional de barreira (por exemplo: preservativo) ou evitar relações sexuais até o início da próxima menstruação.

O médico deverá orientar a/o paciente quanto ao protocolo de uso, para que não haja comprometimento do sucesso terapêutico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente relatados durante o tratamento com Menopur[®] em estudos clínicos são: Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHEO), cefaleia, dores abdominais, aumento do abdômen e dor no local da aplicação do medicamento. Nenhuma dessas reações adversas foi relatada com uma incidência superior a 5%.

Segue abaixo, as principais reações adversas em mulheres tratadas com Menopur[®] em estudos clínicos, distribuídas em frequência. São mencionadas também, as reações adversas ocorridas durante o período pós-comercialização com frequência desconhecida.

As reações adversas que podem surgir são:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor e aumento do abdômen, náusea, síndrome de estimulação excessiva dos ovários, dor pélvica^f, cefaleia, dor e reação no local da injeção^b (vermelhidão, dor, inchaço e prurido).

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): vômitos, desconforto abdominal, diarreia, fadiga, tontura, cisto ovariano, desconforto nas mamas^g, ondas de calor.

Reação rara (> 10/1.000 e < 1/1000): acne, erupção cutânea.

Reação com frequência desconhecida: distúrbios visuais^a, febre, mal-estar, reações de hipersensibilidade^c, aumento de peso, dor musculoesquelética^d, torção ovariana^e, prurido, urticária, tromboembolismo^e.

^a Casos individuais de amaurose temporária, visão dupla, midríase, escotoma, fotopsia, flocos vítreos, visão turva e prejuízo da visão foram relatados como distúrbios visuais durante o período pós-comercialização.

^b A reação local mais frequentemente relatada foi a dor no local de aplicação.

^c Casos de reações alérgicas localizadas ou generalizadas, incluindo reações anafiláticas juntamente com sintomatologia associada têm sido raramente relatados.

^d Dores musculoesqueléticas incluem: artralgia, dores nas costas, dores no pescoço e dores nas extremidades.

^e Sintomas gastrointestinais associados com SHEO, como aumento e desconforto do abdômen, náusea, vômitos e diarreia foram relatados com Menopur[®] em estudos clínicos. Em casos de ascite e coleção de fluido pélvico, efusão pleural, dispneia, oligúria, eventos tromboembólicos e torção ovariana têm sido relatadas como complicações raras.

^f Dores pélvicas incluem: dor ovariana e dores nos anexos uterinos.

^g Desconforto das mamas incluem: dores nas mamas, sensibilidade mamária, dores nos mamilos e inchaço das mamas.

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.

Atenção: Menopur® 600 UI e Menopur® 1200 UI é um medicamento que possui nova concentração no país, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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 a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), especialmente em mulheres com ovários policísticos.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.2876.0011

Farmacêutico Responsável: Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

Menopur® 600 UI e Menopur® 1200 UI:

Fabricado por: Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.

Embalado por: Ferring International Center SA - FICSA
St. Prex, Suíça.

Importado, comercializado e registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 - São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

CCDS 2012/07_V05



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados de 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
14/11/13	0959482/13-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Todos	VP/VPS	75 U.I. PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP DIL VD INC X 1ML
06/05/14	344795/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO 	VP/VPS	75 U.I. PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP DIL VD INC X 1ML
06/10/14	0885138/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESSE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	75 U.I. PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP DIL VD INC X 1ML

10/05/16	NA - Objeto de pleito dessa notificação eletrônica	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/11	0009448/12-0	1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração	09/11/15	Todos	VP/VPS	600 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 SER PRE ENV DIL 1 ML + 9 SER 1200 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 2 SER PRE ENV DIL 1 ML + 18 SER
----------	--	---	----------	--------------	--	----------	-------	--------	--