



**Menogon<sup>®</sup>**

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

**Menogon®**

**Laboratórios Ferring**

**hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante (FSH + LH)**

**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;<sup>1</sup>

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

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

<sup>1</sup>CID: Infertilidade feminina

No homem

- Casos de deficiência da espermatogênese devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico.<sup>2</sup>

<sup>2</sup>CID: 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.<sup>1</sup>

- 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.<sup>2</sup>

- No presente estudo, 64% dos homens atingiram o volume de concentração espermática maior que  $1 \times 10^6/\text{ml}$  após a terapia com gonadotropina (HCG e HMG [FSH + LH]). Além disso, quatro pacientes atingiram concentração espermática normal ( $20 \times 10^6/\text{ml}$ ). 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.<sup>3</sup>

#### *Referências bibliográficas:*

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Van Wely M, Weetegard LG, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *The Cochrane Library*. 2003.

<sup>3</sup> Tomomoto Ishikawa e col. Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *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 menotropina (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 androgênio intratesticular, o que requer tratamento anterior com hCG (por exemplo, Choragon®).

#### **Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético de FSH no Menogon® foi documentado. Apesar 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/m<sup>2</sup>) 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 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](http://www.ferring.com.br)

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



