



Menopur[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
75 UI/mL**

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 75 UI/mL de menopropina altamente purificada (gonadotrofina menopausal humana, hMG), disponível em embalagem com 5 frascos-ampola de pó liofilizado e 5 ampolas com 1 mL de diluente.

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 75 UI de menopropina, correspondente a 75 UI de bioatividade do hormônio foliculo estimulante (FSH) e 75 UI de bioatividade do hormônio luteinizante (LH).

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 monohidratada, polissorbato 20, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Cada ampola de diluente de 1 mL contém:

cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Após a reconstituição de um frasco-ampola, 1 mL da solução reconstituída contém 75 UI de menopropina altamente purificada.

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 10: N97 - Infertilidade feminina

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

²CID 10: N46 - Infertilidade masculina

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O perfil de eficácia e segurança do Menopur® para o desenvolvimento folicular ovariano múltiplo em pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida (TRA) e pacientes tratadas para indução da ovulação (IO) foi avaliado no extenso programa clínico.

Indução da ovulação (IO)¹

O estudo FE99906 CS002 foi um estudo aberto, randomizado, cego ao avaliador, de grupo paralelo, multicêntrico e de não inferioridade, projetado para comparar Menopur® e FSH recombinante (FSHr), administrados via subcutânea para indução da ovulação usando um protocolo crônico de aumento de dose baixa em mulheres com infertilidade anovulatória do Grupo II da OMS que não ovularam ou engravidaram com citrato de clomifeno. O desfecho primário foi a taxa de ovulação após um ciclo (a ovulação é definida como uma concentração sérica de progesterona lútea média de ≥ 25 nmol/L (7,9 ng/mL) ou presença de gravidez clínica na semana 7) e foi analisado para o conjunto de análise de intenção de tratamento (IT) e o conjunto de análise por protocolo (PP). O objetivo do estudo foi demonstrar que o Menopur® não é inferior ao FSHr em relação à taxa de ovulação. O limite de não inferioridade para a diferença entre tratamentos (Menopur® versus FSHr) foi de -20%.

Tabela: Frequência de Indivíduos com Ovulação e Diferença (%) na Taxa de Ovulação entre Grupos de Tratamento (MENOPUR - FSHr) com IC bilateral de 95% (PP)

	MENOPUR N (%)	FSHr N (%)	Diferença no tratamento (%) (95% IC) *
conjunto de análise por protocolo (PP)	70	83	
conjunto de análise de intenção de tratamento (IT)	83,5%	84,9%	
Ovulação			
SIM	85,7% (60)	85,5% (71)	0,17 (-11,0 – 11,33)
NÃO	14,3% (10)	14,5% (12)	

N - Número de sujeitos; % - Percentagem de sujeitos

* - Estimado em um modelo linear generalizado usando uma distribuição binomial com a função de vínculo de identidade. O IC bilateral de 95% foi calculado usando a aproximação normal para a diferença estimada em proporções.

A taxa de ovulação entre a população PP foi de 85,7% no grupo Menopur® e 85,5% no grupo FSHr. O limite inferior da confiança bilateral de 95% da diferença entre os tratamentos (MENOPUR - FSHr) com relação à taxa de ovulação foi de -11,0%, ou seja, acima do limite de não inferioridade pré-especificado de -20%. Com base na análise PP, foi demonstrada a não inferioridade de Menopur® em comparação com FSHr em relação à taxa de ovulação.

Na população de análise IT, a taxa de ovulação foi de 83,5% no grupo Menopur® e 84,9% no grupo FSHr. Em consonância com os achados da análise PP, o limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 95% da diferença entre os tratamentos também foi para a análise IT acima do limite de não inferioridade pré-especificado de -20%. Assim, a não inferioridade do Menopur® em comparação com o FSHr em relação à taxa de ovulação também

foi demonstrada para a população IT.

Técnicas de Reprodução Assistida (TRA)

O estudo FE999906 CS003 (menotropina vs FSH recombinante), aberto, fase 3, randomizado e multicêntrico, comparou Menopur® com o FSHr (FSH recombinante) para estimulação ovariana controlada utilizando protocolo longo com agonista de GnRH (Gonapeptyl® Daily, acetato de triptorelina, 0.1mg/dia SC) para bloqueio hipofisário.

O bloqueio hipofisário começou 5 - 7 dias antes da data da menstruação. A dose inicial de gonadotrofina foi 225 UI pelos 5 primeiros dias, seguido de ajuste individual de acordo com a resposta folicular da paciente. A dose pode ser alterada em ajustes de 75 UI e não mais frequente que 4 dias. O desfecho primário foi a taxa de gravidez em curso por ciclo iniciado.

Dados da tabela abaixo demonstram que a não-inferioridade de Menopur® comparada ao FSHr foi demonstrada com margem de 0,89, bem acima do limite pré-especificado de não-inferioridade de 0,65, bem como a análise PP.²

Taxa de gravidez evolutiva	Menopur®	FSHr	Menopur® vs FSHr Odds ratio [95% IC]
Total de mulheres IT	26,7% (97/363)	22,3% (82/368)	1,25 [0,89 ; 1,75]
Total de mulheres PP	26,8% (83/310)	22,9% (72/314)	1,20 [0,83 ; 1,73]

IT - Intenção de tratamento; PP - por protocolo

O estudo CS08 comparou a eficácia de Menopur® versus FSHr para estimulação ovariana controlada em associação a um protocolo de bloqueio hipofisário com antagonista de GnRH e transferência de embrião único (MEGASET). Foi um trabalho aberto randomizado e multicêntrico. A dose inicial de gonadotrofina foi 150 UI/dia pelos 5 primeiros dias. O desfecho primário foi a taxa de gestação evolutiva após um ciclo de transferência embrionária a fresco. A taxa de gestação evolutiva na população IT (intenção de tratamento) foi 28,9% (de 374 pacientes) com Menopur® e 26,7% (de 375 pacientes) com FSHr, uma diferença de 2,2% com um intervalo de confiança de 95% de -4,2 a 8,6. Para a população PP (por protocolo) a taxa de gestação evolutiva foi de 30,0% (de 343 pacientes) com Menopur® e de 27,0% (de 333 pacientes) com FSHr, uma diferença de 3,0% com intervalo de confiança de 95% de -3,8 a 9,8. Nas duas populações analisadas, o limite inferior de 95% de intervalo de confiança foi bem acima do limite pré-especificado de não inferioridade de -10,0%. Portanto, a não-inferioridade de Menopur® em relação a FSHr foi demonstrada em relação a taxa evolutiva de gestação para as populações IT e PP.³

O estudo MFK/IVF/0399E foi um estudo aberto, randomizado, de grupo paralelo, comparativo, de fase 3 para estudar a eficácia e segurança de Menopur® versus FSHr administrado por via subcutânea a pacientes do sexo feminino em um programa de fertilização in vitro/ICSI. O objetivo primário foi demonstrar que o Menopur®, administrado por via subcutânea, não é inferior ao FSHr no que diz respeito à taxa de gravidez em curso (definida como a presença de atividade cardíaca fetal ≥ 10 semanas após a recuperação do oócito). A dose inicial foi de 225 UI/dia para ambos os produtos experimentais. A regulação hipofisária foi realizada com um agonista injetável de GnRH, sendo aplicada por via parenteral de acordo com o protocolo 'longo'. A indução da ovulação foi realizada usando 5000-10000 UI de hCG administrada via SC ou IM. Menopur® demonstrou não ser inferior ao FSHr em termos de taxa de gravidez em andamento, conforme resumido na Tabela abaixo.⁴

	Menopur®	FSHr	Menopur® vs FSHr LI*
PP n= 693	85/357 (23.8%)	71/336 (21.1%)	-3.07
IT n= 727	87/373 (23.3%)	73/354 (20.6%)	-2.73

* Limite inferior do intervalo de confiança de 95%.

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.⁵

Referências Bibliográficas:

¹Platteau P, et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. Hum Reprod. 2006 Jul;21(7):1798-804.

²Andersen AN, et al. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod. 2006 Dec;21(12):3217-27.

³Devroey P, et al. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil Steril. 2012 Mar;97(3):561-71.

⁴European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil Steril. 2002 Sep;78(3):520-8.

⁵Peter A. McAnulty: Pharmacologic-Toxicologic Expert Report, Menopur® (highly purified Menotrophin). 02 April 2002

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Menopur® é uma menotropina altamente purificada, que contém tanto a bioatividade do FSH quanto a bioatividade de LH direcionada por hCG, induzindo o crescimento folicular ovariano, o seu desenvolvimento e 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 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 bioatividade 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 plasmáticos 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 menotropina (gonadotrofina menopausal humana, hMG) é obtida da urina de mulheres na pós-menopausa. Ela contém hormônio foliculo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e gonadotrofina coriônica humana (hCG), proporcionando bioatividade do hormônio foliculo estimulante humano (FSH) e do hormônio luteinizante humano (LH) na proporção de 1:1.

O hCG é um hormônio naturalmente presente na urina de mulheres na pós-menopausa e grávidas e é o principal contribuinte para a bioatividade do LH. O hCG extraído da urina de mulheres grávidas pode ser usado para equilibrar a bioatividade total do LH.

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, com contribuição do fígado.

Não foi investigada a farmacocinética de Menopur® em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Menopur® está contraindicado nos seguintes casos:

Em mulheres que apresentam:

- Tumores na hipófise ou hipotálamo;
- Tumores no útero, ovários ou 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:

- Tumores na hipófise ou hipotálamo;
- Tumores no testículo;
- Carcinoma da próstata;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação.

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

- Insuficiência testicular primária.

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);

As contraindicações são baseadas no risco antecipado de exacerbação devido ao efeito hormonal/farmacológico do produto ou devido à incompatibilidade com o resultado do tratamento pretendido.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com menotropina e até 1 a 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A menotropina 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 seus tratamentos.

A terapia com a menotropina requer que o monitoramento da resposta ovariana seja verificada regularmente por ultrassonografia apenas ou em combinação com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo. Existe uma variabilidade considerável de resposta entre as(os) pacientes frente à 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, o casal deve ser submetido a avaliação do quadro de infertilidade e das contraindicações para a gravidez. Os pacientes devem ser avaliados especialmente quanto a 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 realizar o monitoramento cuidadoso da terapia podem minimizar a incidência de tais eventos. Os dados sobre desenvolvimento e maturação do foliculo 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 cavidade 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 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 gonadotrofina raramente implicará em SHEO a não ser que o hCG seja administrado para maturação final do folículo e ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana, é prudente não utilizar o hCG e instruir a paciente a não ter relações sexuais ou, se tiver, utilizar 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 o 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 gonadotrofina deverá ser interrompido. Caso persista, a paciente deverá ser hospitalizada e iniciado 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 gonadotrofina, a incidência de gravidez múltipla é maior em comparação 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 são submetidas 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, sua qualidade e 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 realizando 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 tanto benigna quanto maligna nos ovários e em outros órgãos reprodutivos em mulheres submetidas a regimes múltiplos de tratamentos de infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotrofinas 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 gonadotrofinas.

Nestas mulheres, deve-se avaliar o risco-benefício da administração da gonadotrofina. 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 lactantes.

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.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, o que não é conhecido a partir da extensa experiência clínica. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva para avaliar os efeitos de Menopur® durante a gravidez ou pós-parto, uma vez que Menopur® não é indicado durante estes períodos.

Menopur® consiste em hormônios naturais e deve ser esperado que não seja genotóxico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, uma vez que a indicação é para tratamento a curto prazo.

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 veículos e operar máquinas

É pouco provável que Menopur® influencie na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Em homens:

Este medicamento pode causar doping.

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 menotropina pode ser injetada junto com a hCG (gonadotrofina 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 (de 15°C a 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.

Diluente: 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 menopropinas 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 gonadotrofina (GnRH).

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

Caso a(o) paciente esqueça de administrar Menopur[®] e, portanto, não receba a dose, deve entrar em contato com o seu médico. Não usar o dobro da dose para compensar a dose esquecida.

Na mulher:

Mulheres com anovulação (incluindo Síndrome dos Ovários 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 da 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 mantido até que seja atingido 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 (gonadotrofina coriônica humana) injetado por via intramuscular, 1 dia após a última dose administrada 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 recomendada 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 administradas 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, dor e desconforto pélvico, dor e desconforto abdominal, distensão abdominal, náusea 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 de acordo com a frequência de ocorrência. São mencionadas também, as reações adversas ocorridas durante o período pós-comercialização com frequência desconhecida.

As reações adversas que podem surgir são:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor e distensão abdominal, náusea, reação no local da injeção^a, SHEO^b, dor pélvica^c e cefaleia.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômito, desconforto abdominal, diarreia, fadiga, tontura, cisto ovariano, desconforto nas mamas^d, ondas de calor.

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

Reação com frequência desconhecida: desordens visuais^e, febre, mal-estar, reações de hipersensibilidade^f, aumento de peso, dor musculoesquelética^g, torção ovariana^b, prurido, urticária, tromboembolismo^b.

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

^b 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 relatados como complicações raras.

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

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

^e 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.

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

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

Em homens:

Em conexão com o tratamento com gonadotrofinas em homens, foram reportados eventos de ginecomastia, acne e ganho de peso. Adicionalmente, reações no local de administração e hipersensibilidade também são reações esperadas em homens.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática:

A segurança, eficácia e farmacocinética de Menopur[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estudadas especificamente em ensaios clínicos.

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

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

Registro: 1.2876.0011

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Av. Engenheiro Luís Carlos Berrini, nº 105, 12º andar
04571-900 - São Paulo - SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

Produzido por (pó liofilizado):

Ferring GmbH
Kiel, Alemanha

Produzido por (diluyente):

Ferring Pharmaceuticals (China) Co., Ltd.
Zhongshan City, Guangdong Province – R.P. China
SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

Venda sob prescrição.

CCDS 69957; V.7.0
BUL_MEN_LIO_VPS_06





Menopur[®]

Laboratórios Ferring Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
600 UI/mL
(600 UI e 1200 UI)

menotropina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 600 UI/mL de menopurina altamente purificada (gonadotrofina menopausal humana, hMG), disponível nas seguintes apresentações:

Menopur® 600 UI/mL:

Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado, 1 seringa preenchida com 1 mL de diluente, 1 agulha para reconstituição e 9 seringas descartáveis com agulhas fixas para administração.

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 600 UI de menopurina (gonadotrofina menopausal humana, hMG), correspondente a 600 UI de bioatividade do hormônio foliculo estimulante (FSH) e 600 UI de bioatividade do hormônio luteinizante (LH).

Menopur® 1200 UI/2 mL:

Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado, 2 seringas preenchida com 1 mL de diluente cada, 1 agulha para reconstituição e 18 seringas descartáveis com agulhas fixas para administração.

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 1200 UI de menopurina (gonadotrofina menopausal humana, hMG), correspondente a 1200 UI de bioatividade do hormônio foliculo estimulante (FSH) e 1200 UI de bioatividade do hormônio luteinizante (LH).

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

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/2 mL:

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.

Após a reconstituição de um frasco-ampola, 1 mL da solução reconstituída contém 600 UI de menopurina altamente purificada.

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 10: N97 - Infertilidade feminina

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O perfil de eficácia e segurança do Menopur® para o desenvolvimento folicular ovariano múltiplo em pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida (TRA) e pacientes tratadas para indução da ovulação (IO) foi avaliado no extenso programa clínico.

Indução da ovulação (IO)¹

O estudo FE99906 CS002 foi um estudo aberto, randomizado, cego ao avaliador, de grupo paralelo, multicêntrico e de não inferioridade, projetado para comparar Menopur® e FSH recombinante (FSHr), administrados via subcutânea para indução da ovulação usando um protocolo crônico de aumento de dose baixa em mulheres com infertilidade anovulatória do Grupo II da OMS que não ovularam ou engravidaram com citrato de clomifeno. O desfecho primário foi a taxa de ovulação após um ciclo (a ovulação é definida como uma concentração sérica de progesterona lútea média de ≥ 25 nmol/L (7,9 ng/mL) ou presença de gravidez clínica na semana 7) e foi analisado para o conjunto de análise de intenção de tratamento (IT) e o conjunto de análise por protocolo (PP). O objetivo do estudo foi demonstrar que o Menopur® não é inferior ao FSHr em relação à taxa de ovulação. O limite de não inferioridade para a diferença entre tratamentos (Menopur® versus FSHr) foi de -20%.

Tabela: Frequência de Indivíduos com Ovulação e Diferença (%) na Taxa de Ovulação entre Grupos de Tratamento (MENOPUR - FSHr) com IC bilateral de 95% (PP)

	MENOPUR N (%)	FSHr N (%)	Diferença no tratamento (%) (95% IC) *
conjunto de análise por protocolo (PP)	70	83	
conjunto de análise de intenção de tratamento (IT)	83,5%	84,9%	

Ovulação			
SIM	85,7% (60)	85,5% (71)	0,17 (-11,0 – 11,33)
NÃO	14,3% (10)	14,5% (12)	

N - Número de sujeitos; % - Percentagem de sujeitos

* - Estimado em um modelo linear generalizado usando uma distribuição binomial com a função de vínculo de identidade. O IC bilateral de 95% foi calculado usando a aproximação normal para a diferença estimada em proporções.

A taxa de ovulação entre a população PP foi de 85,7% no grupo Menopur® e 85,5% no grupo FSHr. O limite inferior da confiança bilateral de 95% da diferença entre os tratamentos (MENOPUR - FSHr) com relação à taxa de ovulação foi de -11,0%, ou seja, acima do limite de não inferioridade pré-especificado de -20%. Com base na análise PP, foi demonstrada a não inferioridade de Menopur® em comparação com FSHr em relação à taxa de ovulação.

Na população de análise IT, a taxa de ovulação foi de 83,5% no grupo Menopur® e 84,9% no grupo FSHr. Em consonância com os achados da análise PP, o limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 95% da diferença entre os tratamentos também foi para a análise IT acima do limite de não inferioridade pré-especificado de -20%. Assim, a não inferioridade do Menopur® em comparação com o FSHr em relação à taxa de ovulação também foi demonstrada para a população IT.

Técnicas de Reprodução Assistida (TRA)

O estudo FE999906 CS003 (menotropina vs FSH recombinante), aberto, fase 3, randomizado e multicêntrico, comparou Menopur® com o FSHr (FSH recombinante) para estimulação ovariana controlada utilizando protocolo longo com agonista de GnRH (Gonapeptyl® Daily, acetato de triptorelina, 0.1mg/dia SC) para bloqueio hipofisário.

O bloqueio hipofisário começou 5 - 7 dias antes da data da menstruação. A dose inicial de gonadotrofina foi 225 UI pelos 5 primeiros dias, seguido de ajuste individual de acordo com a resposta folicular da paciente. A dose pode ser alterada em ajustes de 75 UI e não mais frequente que 4 dias. O desfecho primário foi a taxa de gravidez em curso por ciclo iniciado.

Dados da tabela abaixo demonstram que a não-inferioridade de Menopur® comparada ao FSHr foi demonstrada com margem de 0,89, bem acima do limite pré-especificado de não-inferioridade de 0,65, bem como a análise PP.²

Taxa de gravidez evolutiva	Menopur®	FSHr	Menopur® vs FSHr Odds ratio [95% IC]
Total de mulheres IT	26,7% (97/363)	22,3% (82/368)	1,25 [0,89 ; 1,75]
Total de mulheres PP	26,8% (83/310)	22,9% (72/314)	1,20 [0,83 ; 1,73]

IT - Intenção de tratamento; PP - por protocolo

O estudo CS08 comparou a eficácia de Menopur® versus FSHr para estimulação ovariana controlada em associação a um protocolo de bloqueio hipofisário com antagonista de GnRH e transferência de embrião único (MEGASET). Foi um trabalho aberto randomizado e multicêntrico. A dose inicial de gonadotrofina foi 150 UI/dia pelos 5 primeiros dias. O desfecho primário foi a taxa de gestação evolutiva após um ciclo de transferência embrionária a fresco. A taxa de gestação evolutiva na população IT (intenção de tratamento) foi 28,9% (de 374 pacientes) com Menopur® e 26,7% (de 375 pacientes) com FSHr, uma diferença de 2,2% com um intervalo de confiança de 95% de -4,2 a 8,6. Para a população PP (por protocolo) a taxa de gestação evolutiva foi de 30,0% (de 343 pacientes) com Menopur® e de 27,0% (de 333 pacientes) com FSHr, uma diferença de 3,0% com intervalo de confiança de 95% de -3,8 a 9,8. Nas duas populações analisadas, o limite inferior de 95% de intervalo de confiança foi bem acima do limite pré-especificado de não inferioridade de -10,0%. Portanto, a não-inferioridade de Menopur® em relação a FSHr foi demonstrada em relação a taxa evolutiva de gestação para as populações IT e PP.³

O estudo MFK/IVF/0399E foi um estudo aberto, randomizado, de grupo paralelo, comparativo, de fase 3 para estudar a eficácia e segurança de Menopur® versus FSHr administrado por via subcutânea a pacientes do sexo feminino em um programa de fertilização in vitro/ICSI. O objetivo primário foi demonstrar que o Menopur®, administrado por via subcutânea, não é inferior ao FSHr no que diz respeito à taxa de gravidez em curso (definida como a presença de atividade cardíaca fetal ≥ 10 semanas após a recuperação do óocito). A dose inicial foi de 225 UI/dia para ambos os produtos experimentais. A regulação hipofisária foi realizada com um agonista injetável de GnRH, sendo aplicada por via parenteral de acordo com o protocolo 'longo'. A indução da ovulação foi realizada usando 5000-10000 UI de hCG administrada via SC ou IM. Menopur® demonstrou não ser inferior ao FSHr em termos de taxa de gravidez em andamento, conforme resumido na Tabela abaixo.⁴

	Menopur®	FSHr	Menopur® vs FSHr LI*
PP n= 693	85/357 (23.8%)	71/336 (21.1%)	-3.07
IT n= 727	87/373 (23.3%)	73/354 (20.6%)	-2.73

* Limite inferior do intervalo de confiança de 95%.

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.⁵

Referências Bibliográficas:

¹Platteau P, *et al.* Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotropin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. Hum Reprod. 2006 Jul;21(7):1798-804.

²Andersen AN, *et al.* Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod. 2006 Dec;21(12):3217-27.

³Devroey P, *et al.* A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil Steril. 2012 Mar;97(3):561-71.

⁴European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil Steril. 2002 Sep;78(3):520-8.

⁵Peter A. McAnulty: Pharmacologic-Toxicological Expert Report, Menopur® (highly purified Menotropin). 02 April 2002

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Menopur® é uma menopina altamente purificada, que contém tanto a bioatividade do FSH quanto a bioatividade de LH direcionada por hCG, induzindo o crescimento folicular ovariano, o seu desenvolvimento e 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 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 bioatividade 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 plasmáticos 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 menopina (gonadotrofina menopausal humana, hMG) é obtida da urina de mulheres na pós-menopausa. Ela contém hormônio foliculo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e gonadotrofina coriônica humana (hCG), proporcionando bioatividade do hormônio foliculo estimulante humano (FSH) e do hormônio luteinizante humano (LH) na proporção de 1:1.

O hCG é um hormônio naturalmente presente na urina de mulheres na pós-menopausa e grávidas e é o principal contribuinte para a bioatividade do LH. O hCG extraído da urina de mulheres grávidas pode ser usado para equilibrar a bioatividade total do LH.

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 ± 3,5 UI/L e 8,5 ± 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 menopina é excretada basicamente pelos rins, com contribuição do fígado.

Não foi investigada a farmacocinética de Menopur® em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Menopur® está contraindicado nos seguintes casos:

Em mulheres que apresentam:

- Tumores na hipófise ou no hipotálamo;
- Tumores no útero, ovários ou 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.

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

- 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).

As contraindicações são baseadas no risco antecipado de exacerbação devido ao efeito hormonal/farmacológico do produto ou devido à incompatibilidade com o resultado do tratamento pretendido.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com menopina e até 1 a 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A menopina 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 seus tratamentos.

A terapia com a menopina requer que o monitoramento da resposta ovariana seja verificada regularmente por ultrassonografia apenas ou em combinação com a mensuração do nível de estradiol sanguíneo. Existe uma variabilidade considerável de resposta entre as pacientes frente à 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, o casal deve ser submetido a avaliação do quadro de infertilidade e das contraindicações para a gravidez. Os pacientes devem ser avaliados especialmente quanto a 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 realizar 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 cavidade 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 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 gonadotrofina raramente implicará em SHEO a não ser que o hCG seja administrado para maturação final do folículo e ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana, é prudente não utilizar o hCG e instruir a paciente a não ter relações sexuais ou, se tiver, utilizar 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 o 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 gonadotrofina deverá ser interrompido. Caso persista, a paciente deverá ser hospitalizada e iniciado 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 gonadotrofina, a incidência de gravidez múltipla é maior em comparação 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 são submetidas 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, sua qualidade e 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 realizando 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 tanto benigna quanto maligna nos ovários e em outros órgãos reprodutivos em mulheres submetidas a regimes múltiplos de tratamentos de infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotrofinas 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 gonadotrofinas.

Nestas mulheres, deve-se avaliar o risco-benefício da administração da gonadotrofina. 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 lactantes.

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.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, o que não é conhecido a partir da extensa experiência clínica. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva para avaliar os efeitos de Menopur® durante a gravidez ou pós-parto, uma vez que Menopur® não é indicado durante estes períodos.

Menopur® consiste em hormônios naturais e deve ser esperado que não seja genotóxico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, uma vez que a indicação é para tratamento a curto prazo.

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.

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

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 em geladeira (entre 2°C e 8°C). A solução reconstituída não pode ser congelada.

Retirar o frasco-ampola da geladeira 15 a 20 minutos antes da aplicação para atingir a temperatura ambiente. Após a aplicação guardar novamente o frasco-ampola 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 em geladeira (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 gonadotrofinas (GnRH).

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

Caso a(o) paciente esqueça de administrar Menopur®, e, portanto, não receba a dose, deve entrar em contato com o seu médico. Não usar o dobro da dose para compensar a dose esquecida.

Mulheres com anovulação (incluindo Síndrome dos Ovários Policísticos)

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 da 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 mantido até que seja atingido 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 (gonadotrofina coriônica) injetado por via intramuscular, 1 dia após a última dose administrada 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 do 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 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 recomendada 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, dor e desconforto pélvico, dor e desconforto abdominal, distensão abdominal, náusea 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 de acordo com a frequência de ocorrência. São mencionadas também, as reações adversas ocorridas durante o período pós-comercialização com frequência desconhecida.

As reações adversas que podem surgir são:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor e distensão abdominal, náusea, reação no local da injeção^a, SHEO^b, dor pélvica^c e cefaleia.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômito, desconforto abdominal, diarreia, fadiga, tontura, cisto ovariano, desconforto nas mamas^d, ondas de calor.

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

Reação com frequência desconhecida: desordens visuais^e, febre, mal-estar, reações de hipersensibilidade^f, aumento de peso, dor musculoesquelética^g, torção ovariana^h, prurido, urticária, tromboembolismo^b.

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

^b 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.

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

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

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

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

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

Pacientes com insuficiência renal ou hepática:

A segurança, eficácia e farmacocinética de Menopur[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estudadas especificamente em ensaios clínicos.

Atenção: este produto 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.2876.0011

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Av. Engenheiro Luís Carlos Berrini, nº 105, 12º andar
04571-900 - São Paulo - SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

Produzido por:

Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

Venda sob prescrição.

CCDS 69957– V.7.0
BUL_MENMD_LIO_VPS_06



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
14/11/2013	0959482/13-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Todos	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
06/05/2014	344795/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
06/10/2014	0885138/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
10/05/2016	1719736/16-8	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 Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
26/09/2017	2016538/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL

									solução diluente
25/08/2020	2864457/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2018	0581056/18-6	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	18/02/2019	• APRESENTAÇÕES • COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
27/04/2021	1616390/21-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Reações Adversas	VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
29/02/2024	0249227/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Apresentação • Contraindicações • Advertências e precauções • Cuidados de armazenamento do medicamento • Dizeres Legais	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
							• Apresentação • Contraindicações • Advertências e precauções • Cuidados de armazenamento do medicamento • Dizeres Legais	VP/VPS	600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
17/07/2024	0976519/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Dizeres Legais	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo

									injetável + 1 mL solução diluente
11/04/2025	0501868259	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2024	0766748/24-5	11924 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 37. Alteração do diluente - Moderada	14/10/2024	• Composição • Dizeres Legais	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
30/05/2025	0736446257	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Apresentação • Composição • Indicações • Resultados de eficácia • Características farmacológicas • Contraindicações • Advertências e precauções • Interações medicamentosas • Cuidados de armazenamento do medicamento • Posologia e modo de usar • Reações adversas	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente
12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Advertências e precauções	VP/VPS	75 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 600 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente 1200 UI Pó liófilo injetável + 1 mL solução diluente

NA = Não Aplicável