

## Choriomon

### Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG) Altamente Purificada Liófilo Injetável

#### Forma farmacêutica e apresentação

Choriomon apresenta-se sob a forma de pó branco liofilizado, a ser reconstituído em diluente adequado, resultando em uma solução límpida, para administração intramuscular ou subcutânea. Frascos-ampolas contendo 500U.I., 1000U.I., 1500U.I., 2000U.I. e 5000U.I. de Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG), altamente purificada. Caixas contendo 1 ou 3 frascos-ampolas de substância liofilizada, acompanhando 1 ou 3 ampolas de diluente.

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### Composição

Liófilo injetável de 500U.I.

Cada frasco- ampola contém:

Gonadotrofina Coriônica (HCG) Altamente Purificada..... 500U.I.

Manitol ..... 75 mg.

Liófilo injetável de 1000U.I.

Cada frasco- ampola contém:

Gonadotrofina Coriônica (HCG) Altamente Purificada..... 1000U.I.

Manitol ..... 75 mg

Liófilo injetável de 1500U.I.

Cada frasco- ampola contém:

Gonadotrofina Coriônica (HCG) Altamente Purificada..... 1500U.I.

Manitol ..... 75 mg

Liófilo injetável de 2000U.I.

Cada frasco- ampola contém:

Gonadotrofina Coriônica (HCG) Altamente Purificada..... 2000U.I.

Manitol..... 75 mg

Liófilo injetável de 5000U.I.

Cada frasco contém:

Gonadotrofina Coriônica (HCG) Altamente Purificada..... 5000U.I.

Manitol ..... 75 mg

Cada ampola de diluente que acompanha cada formulação contém:

Solução Fisiológico ..... 2 mL

#### Informações ao paciente

Choriomon é um liófilo injetável que, após sua reconstituição, com diluente apropriado, resulta em uma solução límpida, contendo 500U.I., 1000U.I., 1500U.I., 2000U.I. e 5000U.I. O medicamento deve ser armazenado ao abrigo da luz, protegido da umidade excessiva, na sua embalagem original, em temperaturas inferiores a 25° C.

O prazo de validade é de 36 meses após a data de fabricação (vide cartucho). Após a sua reconstituição, o uso deve ser imediato. O conteúdo remanescente deve ser descartado.

**"NÃO USE O MEDICAMENTO SE O PRAZO DE VALIDADE ESTIVER VENCIDO"**

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

Informe seu médico se está amamentando.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

**"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**

**"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE"**

Choriomon é para uso intramuscular ou subcutâneo.

#### Informações técnicas

**Modo de Ação:** A Gonadotrofina Coriônica (HCG) é secretada pela placenta, e extraída da urina de gestantes. Sua atividade biológica é muito semelhante àquela do Hormônio Luteinizante (LH) e, por possuir meia-vida consideravelmente mais longa, proporciona uma atividade mais prolongada. É administrada, geralmente, simultaneamente ou seqüencialmente, com Menotrofina (HMG) ou Urofolitrofina (FSH).

Em mulheres, a Gonadotrofina Coriônica (HCG) atua estimulando a produção de estradiol e progesterona e, na fase final da maturação folicular, atua promovendo a ruptura do folículo e secreção de estrogênios, melhorando, assim, a função do corpo lúteo.

Em homens, a Gonadotrofina Coriônica (HCG) atua estimulando as células intersticiais de Leydig e, conseqüentemente, a secreção de androgênios.

Em crianças com criptorquidismo, a Gonadotrofina Coriônica (HCG) atua induzindo a maturação do testículo subdesenvolvido, o crescimento dos cordões espermáticos extremamente curtos e a descida do testículo.

Não há provas de que a Gonadotrofina Coriônica (HCG) age sobre o metabolismo dos lipídios ou sobre a distribuição dos tecidos adiposos ou ainda, que influencie o apetite.

Conseqüentemente, a Gonadotrofina Coriônica (HCG) não possui indicações relativas ao controle de peso.

Farmacocinética:

Na administração intramuscular de a Gonadotrofina Coriônica (HCG), os níveis máximos de HCG no plasma são alcançados após cerca de 2 a 6 horas, dependendo da dose administrada. A Gonadotrofina Coriônica (HCG) é eliminada em duas etapas. A meia-vida biológica da primeira etapa é de aproximadamente 8 a 12 horas, ao passo que a da segunda etapa, mais lenta, é de 23 a 37 horas.

A Gonadotrofina Coriônica (HCG) é metabolizada nos rins à uma taxa de 60 a 90%.

Devido à sua lenta eliminação, pode haver acúmulo de Gonadotrofina Coriônica (HCG) quando a mesmo for administrado em intervalos curtos de tempo, como por exemplo, diariamente.

Indicações principais

O uso de Choriomon é indicado para que a função das gônadas seja ativada, porém seu sucesso terapêutico depende da capacidade funcional das mesmas. Os casos de hipersecreção de gonadotrofinas, sinal de insuficiência gonadal primária irreversível, não respondem ao Choriomon.

Em mulheres:

Na indução da ovulação após um tratamento com HMG (Menotrofina) destinado à manutenção do folículo ou após um tratamento com FSH (Urofolitrofina) nos casos de esterilidade funcional, tais como amenorréia primária, amenorréia secundária crônica e anovulação crônica.

Choriomon é indicado ainda no tratamento da esterilidade decorrente da redução da fase lútea do ciclo, já que induz a um atraso no início do sangramento, prolonga a fase madura do corpo lúteo e, desse modo, promove condições mais favoráveis para a nidificação.

Em pacientes que sofrem de amenorréia crônica ou anovulação crônica, o tratamento com HMG (ou FSH) e Choriomon é indicado apenas se o resultado de um teste de progesterona anterior for negativo ou se tratamentos reiterados com estimuladores de ovulação, tais como clomifeno, ciclofenil, não obtiveram êxito.

Em crianças e homens:

Choriomon é utilizado nos casos de criptorquidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico e puberdade tardia.

Um tratamento para criptorquidismo com Choriomon só terá sucesso se não existirem lesões primárias congênitas dos testículos e se o canal inguinal estiver aberto.

No caso de hipogonadismo hipogonadotrófico, Choriomon é especialmente indicado para o eunucoidismo hipogonadotrófico decorrente de deficiência funcional do sistema diencéfalo-hipofisário em que o tecido testicular permanece no estágio de desenvolvimento pré-puberal. A combinação com a Gonadotrofina Menopausal (HMG) também estimula a função tubária dos testículos com possibilidade de melhorar a fertilidade.

Contra-indicações

O uso de Choriomon é contra-indicado à pessoas que apresentem hipersensibilidade conhecida à HCG ou a outras gonadotrofinas (HMG, FSH), hiperprolactinemia, tumor das glândulas da tireóide ou supra-renais que não estejam sendo tratados. Em mulheres, o uso de Choriomon é contra- indicado na existência de gravidez, esterilidade sem maturação normal do folículo (ex.: de origem tubária ou cervical), cistos ovarianos não relacionados à síndrome do ovário policístico, sangramento uterino de etiologia desconhecida, hiperprolactinemia, carcinomas de ovário, de endométrio ou de mama.

Em homens, Choriomon é contra-indicado na infertilidade não relacionada ao hipogonadismo hipogonadotrófico e em tumores androgênicos, tais como carcinoma de próstata ou dos seios.

Precauções gerais

A solução de Choriomon deve ser reconstituída com uma ampola de diluente (2mL) imediatamente antes de ser administrada. O conteúdo remanescente deve ser descartado. Um tratamento com hormônios gonadotróficos deve ser administrado apenas por um médico especialista, com experiência no diagnóstico e tratamento de problemas de fertilidade.

O tratamento deverá ser iniciado somente quando forem descartadas outras causas de infertilidade (causas mecânicas, imunológicas ou androgênicas).

Choriomon deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea.

Em mulheres:

Choriomon só deverá ser administrado após a idade da maturidade sexual, já que antes da puberdade o medicamento pode induzir a estimulação não desejada dos ovários. Por outro lado, após a menopausa, os ovários se tornam insensíveis às gonadotrofinas. Antes de iniciar o tratamento com HMG (FSH)/HCG, a paciente deve ser submetida a exames ginecológico e endocrinológico. A fertilidade do parceiro deve ser verificada e ambos, a paciente e seu parceiro, devem ser informados de que o tratamento envolve riscos de hiperestimulação ovariana, bem como risco de gravidez múltipla ou aborto espontâneo.

O tratamento deve ser feito em hospital ou clínica adequadamente equipados.

Das pacientes tratadas com hormônios gonadotróficos, 5 a 6% apresentam hiperestimulação ovariana, na maioria dos casos entre 7 e 10 dias após a administração de Choriomon. O risco de hiperestimulação é especialmente alto em pacientes com ovários policísticos (anovulação hiperandrogênica crônica). O hiato terapêutico entre uma dose suficiente e a hiperestimulação é muito limitado.

Para reduzir o risco de hiperestimulação, a paciente deve ser submetida a exames clínico e endocrinológico, pelo menos a cada dois dias durante o curso de tratamento e durante 2 semanas após seu término.

O tratamento com HMG (ou FSH) deve ser imediatamente interrompido nas seguintes situações:

Se a concentração hormonal mostrar uma reação estrogênica excessiva (estradiol plasmático aumentado em 100% em 2 a 3 dias e/ou uma taxa superior a 4pmol/mL ou superior a 1100pg/mL),

Na concorrência de sintomas clínicos ou ultrassonográficos de uma hiperestimulação ovariana (diâmetro de um ou vários folículos superior a 22 mm).

A hiperestimulação ovariana caracteriza-se por um aumento substancial da permeação vascular, que provoca um rápido acúmulo de líquidos na cavidade peritoneana, no tórax e no pericárdio. Na maioria dos casos, isso ocorre de 5 a 10 dias após a administração de Choriomon. Existem três graus de gravidade: leve, moderada e grave.

No caso de hiperestimulação leve (ou de primeiro grau), acompanhada de ligeiro inchaço dos ovários (5 a 7 cm de tamanho), bem como pela secreção excessiva de esteróides e dor abdominal, é desnecessário usar tratamento para tais sintomas, porém a paciente deve ser informada e mantida sob controle médico rigoroso.

No caso de hiperestimulação moderada (ou de segundo grau), acompanhada de cistos ovarianos (tamanho dos ovários variando entre 8 e 10 cm), bem como desconforto abdominal, náuseas ou vômitos, recomenda-se uma observação clínica e tratamento dos sintomas. No caso de alta concentração sanguínea, uma substituição intravenosa de plasma pode ser necessária.

A hiperestimulação grave, cuja frequência de ocorrência é inferior a 2% caracterizada por cistos ovarianos de tamanho muito grande (ovários de tamanho superior a 12 cm) bem como por ascites, pleurorréia, relaxamento abdominal considerável, dor abdominal, dispnéia, retenção de sal, aumento da viscosidade do sangue e agregação plaquetária, pode colocar em risco a vida da paciente e requer tratamento hospitalar para estabilizar as funções vitais e normalizar o volume de plasma, perfusão renal e equilíbrio da eletrólise.

Pode haver formação de cistos nos ovários em pacientes que sofram de amenorréia devido à síndrome de Stein- Leventhal. Isso pode causar dores abdominais de várias intensidades e requer a interrupção do tratamento.

Em homens:

O tratamento com Choriomon não alcança sucesso em pacientes com a síndrome de Klinefelter, que vem acompanhada de uma maior excreção urinária de gonadotrofina. Durante o tratamento de hipogonadismo e eunucoidismo hipogonadotrófico, principalmente em pacientes jovens, deve-se realizar um exame clínico e endocrinológico para evitar o desenvolvimento excessivo das gônadas. O tratamento deve ser interrompido caso surjam sintomas de puberdade prematura. A fim de evitar uma possível dessensibilização das células de Leydig, após o tratamento com Choriomon, o nível de testosterona deve ser controlado durante todos os cursos de tratamento e sua posologia deve ser adaptada a esse nível.

Uso na gravidez e lactação:

A administração de Choriomon no início da gravidez, devido a insuficiência luteína, bem como, após a perfuração do folículo e transferência do embrião, sustentam o desenvolvimento do endométrio na fase peri-implantação. Não existem estudos controlados em animais e em mulheres grávidas.

Não existem estudos sobre a administração de Choriomon em outras fases da gravidez. Não se sabe se Choriomon é excretado no leite materno e quais poderiam ser os seus efeitos em lactentes. Essa droga não possui indicações relativas a lactantes.

Uso em crianças:

O tratamento para criptorquidismo deve ser administrado antes dos dois anos de idade, já que, após essa idade, a posição fisiologicamente anormal do testículo pode provocar lesões irreversíveis que se agravam com o passar do tempo. Por outro lado, não é recomendado iniciar uma terapia hormonal em recém-nascidos, antes dos três meses de idade, pois ainda é possível ocorrer a descida espontânea dos testículos.

O tratamento para puberdade tardia, ou seja, quando não há o início da puberdade aos 15 anos, ocorre através do processo de maturação das gônadas estimulado com Choriomon, que induz o início da puberdade e o desenvolvimento das características físicas da maturidade. Se necessário, o tratamento poderá ser repetido após 3 meses.

No hipogonadismo hipogonadotrófico, o tratamento para indução de espermatogênese (amadurecimento das células de Leydig) é feito, inicialmente, com doses pequenas; ou com associações com outros hormônios (ex.: FSH). Se for comprovada a esterilidade no caso de hipogonadismo secundário, recomenda-se recorrer a administração de um androgênio para estabelecer e manter um hábito viril.

Interações medicamentosas

Até o momento, não existem registros de interações com outros medicamentos.

Reações adversas

Raramente ocorrem os seguintes efeitos colaterais: dor de cabeça, irritabilidade, cansaço, inquietação, depressão e dor no local da injeção. Foram observadas reações alérgicas ao Choriomon. Tratamentos repetidos com Choriomon podem, ocasionalmente, causar a formação de anticorpos que podem também ser a causa de falha terapêutica. Nos homens, o efeito androgênico das altas doses de Choriomon pode causar edema. Nesse caso, principalmente em pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca latente, hipertensão e enxaqueca (conforme relatado no histórico do paciente), asma ou epilepsia, o Choriomon deve ser administrado com cautela e apenas em doses baixas. Todas as complicações graves, que ocorrem durante o tratamento com Choriomon, são geralmente decorrentes de hiperestimulação ovariana (em mulheres) e androgênicas (em homens).

Tromboembolismo arterial e oclusões vasculares periféricas e cerebrais (por exemplo, embolia, infarto pulmonar e icto cerebral) foram associados ao tratamento com HMG/HCG apenas em casos isolados, também não relacionados à hiperestimulação ovariana. Gravidez múltipla (geralmente de gêmeos) ocorre em menos de 20% das pacientes tratadas com gonadotrofinas, principalmente em pacientes de programa de concepção assistida, o que depende do número de ovócitos ou embriões implantados. O risco de gravidez extra-uterina é maior, especialmente em pacientes com patologias tubárias anteriores.

Os abortos espontâneos são mais freqüentes do que nos casos normais, porém este índice é comparável àquele observado em mulheres com problemas de fertilidade.

Posologia

Em mulheres:

\*Amenorréia primária, amenorréia secundária crônica, anovulação crônica: Se os órgãos genitais estiverem subdesenvolvidos, é necessário começar com um tratamento preliminar com a duração de vários meses, com uma combinação de estrogênio e progestogênio, a fim de estimular o crescimento e vascularização do útero, das trompas de Falópio e da vagina.

A administração de Choriomon é feita em duas fases:

Primeira fase: injeção diária de gonadotrofina menopáusica (HMG) em doses de 75U.I., por 7-12 dias até que o aumento dos níveis de estrogênio, a ultrassonografia e as alterações no fator cervical indiquem a existência de um folículo maduro (estradiol plasmático 1,1 - 2,9 pmol/mL ou 300-800pg/mL; diâmetro do folículo principal 18-22, score cervical segundo Insler 8 pontos entre 12).

Segunda fase: para induzir a ovulação, uma dose única de 5000 a 10000U.I. de Choriomon deve ser administrado de 24 a 48 horas após a última injeção de HMG (ou FSH). A ovulação ocorre geralmente após 32 a 48 horas. A paciente será orientada a manter relações sexuais todos os dias, desde o dia que antecede a administração do Choriomon até que ocorra a ovulação.

Se não houver gravidez, o tratamento pode ser repetido seguindo o mesmo método.

\*Esterilidade decorrente do encurtamento da fase luteínica do ciclo:

Deve-se administrar 500U.I. de Choriomon no 21º, 23º e 25º dias do ciclo.

Em crianças e homens:

\*Criptorquidismo:

O tratamento deve ser administrado antes de dois anos de idade, já que, após essa idade, a posição fisiologicamente anormal do testículo, pode provocar lesões irreversíveis que se agravam com o passar do tempo. Por outro lado, não é recomendado iniciar uma terapia hormonal em recém-nascidos antes dos três meses de idade, pois ainda é possível ocorrer a descida espontânea dos testículos.

A duração preconizada do tratamento em crianças é de 5 semanas (10 injeções), conforme segue:

6 a 12 meses: 250U.I. duas vezes por semana.

1 a 6 anos: 500U.I. duas vezes por semana.

Acima de 6 anos: 1000U.I. duas vezes por semana.

Se o tratamento não obtiver bons resultados, ou obtiver resultados abaixo do esperado, o mesmo poderá ser repetido após 2 ou 3 meses.

Se não for obtido êxito total, após o segundo curso de tratamento, o problema deverá ser corrigido cirurgicamente.

\*Puberdade tardia:

Se não houver o início da puberdade aos 15 anos, o processo de maturação das gônadas poderá ser estimulado com um curso de tratamento com Choriomon, que induz o início da puberdade e o desenvolvimento das características físicas da maturidade:

Administrar doses de 1000U.I. duas vezes por semana por 8- 12 semanas.

Se necessário, o tratamento poderá ser repetido após 3 meses.

\*Hipogonadismo hipogonadotrófico:

Geralmente o tratamento é iniciado com uma dosagem de 500 a 1000U.I. de Choriomon a cada dois dias, por 4 a 6 semanas, para que as células de Leydig amadureçam totalmente. Depois disso, 500U.I. de Choriomon são administradas simultaneamente com 75U.I. de FSH, duas ou três vezes por semana, por 3 meses ou mais.

Para monitorar a resposta ao tratamento, realiza-se um espermograma, pelo menos, uma vez por mês. Em alguns casos, assim que a espermatogênese for induzida, é possível continuar o tratamento apenas com o Choriomon, em doses de 5000U.I. semanais. Se for comprovada a esterilidade no caso de hipogonadismo secundário, recomenda-se recorrer a terapias alternativas com a administração de um androgênio para estabelecer e manter um hábito viril.

Administração

Deve-se levar em consideração as seguintes notas para instrução de uso e manipulação de Choriomon: Proteção para as mãos deve ser usada ao abrir as ampolas e frascos- ampolas deste produto.

A reconstituição deste produto deve ser feita somente com o diluente que o acompanha (ampola de Solução Fisiológica, 2mL).

Choriomon deve ser administrado imediatamente após a sua reconstituição, com a finalidade de se evitar o risco de perda de produto por absorção.

Para administração intramuscular, utilizar 2mL de solução fisiológica.

Para administração subcutânea, utilizar somente 1mL de solução fisiológica. Optando-se por esta via de administração, o uso de 2mL de solução fisiológica poderá resultar em uma aplicação mais dolorida e prolongada.

Não misturar o Choriomon com outros medicamentos numa mesma seringa.

Não usar este produto após vencido o prazo de validade (vide cartucho).

Superdosagem

A toxicidade aguda do Choriomon é muito baixa e, até o momento, não há registro de superdosagem com este hormônio.

Entretanto, a administração de doses excessivas durante vários dias pode causar o início de uma síndrome de hiperestimulação ovariana, em mulheres, e ginecomastia, em homens, que podem persistir, em alguns casos.

Meizler Biopharma S.A.