

**Ref.: RF599356/14**

**Reg. I.S.P. N° B-2511/15**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
150 U.I., CON SOLVENTE**

---

**COMPOSICION:**

Cada frasco ampolla de liofilizado contiene:

Menotropina (hMG)                      150 UI FSH + 150 UI LH

Excipientes : D-manitol, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, c.s.

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Cloruro de sodio                              4,0 mg

Agua para inyectables c.s.p.              1,0 mL

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:**

Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.

Código ATC: G03G A02.

**FARMACOLOGIA:**

La menotropina, que contienen tanto actividad FSH y LH, induce el crecimiento folicular ovárico y desarrolla también la producción de esteroides gonadales en mujeres que no presentan insuficiencia ovárica primaria. La FSH es el principal factor de reclutamiento y desarrollo folicular en la foliculogénesis temprana, mientras la LH es importante para la esteroidogénesis ovárica y está involucrada en los eventos fisiológicos que dan lugar al desarrollo de un folículo pre ovulatorio competente. El crecimiento folicular puede estimularse por FSH en ausencia total de LH, pero los folículos resultantes se desarrollan anormalmente y están asociados con bajos niveles de estradiol e incapacidad para ser luteinizados, a pesar de estar sometidos a estímulos ovulatorios normales.

De acuerdo con la acción de la actividad LH en el realzamiento de esteroidogénesis, los niveles de estradiol asociados al tratamiento con menotropina son mayores que con preparaciones FSH recombinantes en ciclos FIV/ICSI con supresión hipofisiaria. Deberá considerarse esta propiedad cuando se monitoricen las respuestas de los pacientes basándose en los niveles de estradiol. No se observaron diferencias en los niveles de estradiol, cuando en pacientes anovuladoras, se utilizaron protocolos de inducción de la ovulación a dosis baja.

La hMG produce su efecto directamente en los ovarios y en los testículos. Tiene un efecto gametotrópico y esteroidogénico.

En los ovarios el componente FSH de la menotropina induce un aumento en el número de folículos en crecimiento y estimula su desarrollo. La FSH aumenta la producción de estradiol en las células de la granulosa por aromatización de los andrógenos que se originan en las células de la teca bajo la influencia del componente LH.

En los testículos la FSH induce la transformación de las células de Sertoli inmaduras a maduras. Esto produce principalmente la maduración de los canales seminales y el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**150 U.I., CON SOLVENTE**

---

desarrollo de los espermatozoides. Sin embargo, para ello es necesaria una elevada concentración de andrógenos en los testículos, que tiene que conseguirse con un tratamiento previo utilizando hCG.

**FARMACOCINETICA:**

Luego de 7 días de dosis repetidas de 150 UI de menotropina en mujeres voluntarias sanas con supresión hipofisiaria, las concentraciones máximas plasmáticas FSH (línea basal-correcta) (media  $\pm$  DE) fueron  $8,9 \pm 3,5$  UI/L y  $8,5 \pm 3,2$  UI/L tras la administración subcutánea (s.c.) e intramuscular (i.m.), respectivamente. Las concentraciones máximas de FSH se alcanzan a las 7 horas luego de inyección s.c. o i.m. Tras la administración repetida, la vida media de eliminación de la FSH fue (media  $\pm$  DE)  $30 \pm 11$  horas luego de administración s.c. y  $27 \pm 9$  horas luego de administración i.m.

La menotropina se elimina principalmente por vía renal.

No se han investigado la farmacocinética de la menotropina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**INDICACIONES:**

Tratamiento de esterilidad en las siguientes situaciones:

En la mujer:

- Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica: estimulación del crecimiento folicular.  
Inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) realizadas mediante hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples (p. ej., Fecundación *in vitro* / Transferencia Embrionaria (FIV/TE), Transferencia Intratubárica de Gametos (GIFT) e Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), etc.

En el hombre:

Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico, en combinación con gonadotropina coriónica humana (hCG), para estimular la espermatogénesis.

**POSOLOGIA:**

*Vía de Administración:* Subcutánea (s.c.) e intramuscular (i.m.).

La posología es la misma para la administración s.c. e i.m.

El tratamiento con hMG debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Los regímenes descritos a continuación son idénticos para la administración s.c. e i.m.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
150 U.I., CON SOLVENTE**

---

Existen grandes variaciones interindividuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. La menotropina puede administrarse sola o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo del tratamiento aplicable.

Esterilidad en mujeres:

- **Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico):**

El objetivo del tratamiento con hMG consiste en lograr el desarrollo de un folículo de Graff maduro, a partir del cual se liberará el ovocito después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con hMG debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de hMG es 75 a 150 UI diarias, que podrá mantenerse durante al menos 7 días.

Basados en el monitoreo clínico (incluyendo sólo ecografía de ovarios o en combinación con determinaciones de niveles de estradiol), la dosis posterior se ajustará de acuerdo a la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deberán realizarse más frecuentemente que una vez cada 7 días. El incremento de dosis recomendada es 37,5 UI por ajuste y no deberá exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 225 UI. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, se deberá abandonar el ciclo y la paciente volverá a comenzar el tratamiento con una dosis inicial mayor que la del ciclo interrumpido.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se administrará una inyección única de 5000 a 10000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana), 1 día después de la última inyección de hMG. Se recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el mismo día y el día siguiente de la administración de hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtuviera una respuesta excesiva al tratamiento con hMG, se deberá aplazar la administración de hCG y la paciente deberá usar un método anticonceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

- **Mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en técnicas de reproducción asistida (TRA):**

El tratamiento con hMG deberá comenzar aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista de GnRH. La dosis inicial recomendada de hMG es 150-225 UI diariamente durante al menos los 5 primeros días de tratamiento. Basados en el monitoreo clínico (incluyendo solo ecografía ovárica o preferiblemente en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) las dosis posteriores se deberán ajustar de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**150 U.I., CON SOLVENTE**

---

acuerdo a la respuesta individual de la paciente, y no deberán exceder 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria administrada no deberá ser mayor de 450 UI y en la mayoría de los casos no se recomienda la dosis durante más de 20 días.

En protocolos que no conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con hMG deberá comenzar el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. Se recomienda usar los intervalos y régimen de dosis de administración sugeridos anteriormente para los protocolos bajo supresión con agonistas de GnRH.

Cuando un número adecuado de folículos hayan alcanzado un tamaño adecuado, se administrará una inyección única de hasta 10000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final previamente a la recuperación de los ovocitos. Se debe seguir un estrecho control de los pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva a hCG el tratamiento deberá detenerse y no administrar hCG, y las pacientes usarán métodos anticonceptivos de barrera o abstinencia hasta el comienzo del próximo ciclo menstrual.

- Esterilidad en hombres:

Inicialmente, se administran 1000 - 3000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) 3 veces a la semana hasta alcanzar un nivel sérico de testosterona normal. Después se administra una dosis adicional, por vía intramuscular (i.m.), de 75-150 UI de hMG 3 veces a la semana durante varios meses.

Población pediátrica:

Este medicamento no debe utilizarse en la población pediátrica.

**Preparación de la forma farmacéutica:**

El liofilizado debe reconstituirse con el solvente proporcionado.

Inyectar el contenido total del solvente en el frasco ampolla que contiene el liofilizado.

El liofilizado se disolverá rápidamente formando una solución transparente. Si no, frotar suavemente el frasco ampolla entre las manos hasta que la solución sea transparente. Se debe evitar la agitación vigorosa.

La solución reconstituida no se debe utilizar si contiene partículas o si no está transparente.

**CONTRAINDICACIONES:**

La menotropina (hMG) está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad previa a la menotropina o a alguno de los excipientes de la formulación.

En mujeres:

- Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria.
- Tumor en el útero, ovarios o mamas.
- Embarazo y lactancia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
150 U.I., CON SOLVENTE**

---

- Hemorragia ginecológica de causa desconocida
- Aumento de los ovarios o quistes ováricos no provocados por el síndrome del ovario poliquístico
- En las siguientes situaciones en las que el resultado del tratamiento raramente es favorable:
  - o insuficiencia ovárica primaria,
  - o malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
  - o miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

En hombres:

- Carcinoma de próstata.
- Tumores en los testículos.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

La menotropina (hMG) es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas moderadas a severas, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico especialista en problemas de fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud y llamadas para el monitoreo de la respuesta ovárica con ecografía, solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, de manera regular. La respuesta a la administración de menotropina presenta una considerable variabilidad entre pacientes, con una respuesta pobre a la menotropina en algunos de ellos. Debe utilizarse la dosis eficaz mínima en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de menotropina debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes de comenzar el tratamiento, debe evaluarse la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la hipófisis o del hipotálamo y administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a tratamiento de estimulación del crecimiento folicular, ya sea por infertilidad debida a ciclos anovulatorios o para técnicas de reproducción asistida, pueden presentar un aumento de los ovarios o desarrollar una hiperestimulación. El cumplimiento de las recomendaciones de hMG en cuanto a posología y pauta de administración, así como un monitoreo adecuado durante el seguimiento, disminuirán la incidencia de dichos acontecimientos. Una interpretación correcta de los índices del desarrollo del folículo y maduración requiere un médico con experiencia en la interpretación de las pruebas relevantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
150 U.I., CON SOLVENTE**

---

**Embarazo y lactancia:**

La menotropina está contraindicada en mujeres embarazadas o en período de lactancia. La menotropina puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Si este medicamento se administra durante el embarazo o si la mujer se llega a embarazar mientras usa este medicamento, se le debe advertir el peligro potencial para el feto.

**Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):**

El SHO es una alteración clínica diferente del agrandamiento ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse según diferentes grados de importancia o gravedad. Se produce un marcado compromiso local debido al agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Se puede observar la sintomatología siguiente en casos severos de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento severo del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax, distress respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto en casos de hiperestimulación ovárica excesiva es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o abstinencia durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico serio. Las pacientes deben permanecer en observación al menos durante dos semanas después de la administración de la hCG.

El cumplimiento de las recomendaciones de la menotropina en cuanto a dosis, pauta de administración y monitorización del tratamiento disminuirá la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

El SHO puede ser más grave y más intenso si la paciente consigue el embarazo. Con mayor frecuencia, el SHO sucede después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máximo alrededor de 7 a 10 días después de dicho cese. Usualmente, el SHO se resuelve espontáneamente con el inicio de una menstruación.

Si el SHO es grave, el tratamiento con gonadotropinas deberá interrumpirse, hospitalizar a la paciente y administrar el tratamiento específico para esta patología.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
150 U.I., CON SOLVENTE**

---

Este síndrome tiene una mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

**Embarazo múltiple:**

El embarazo múltiple, especialmente el de alto grado, conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales.

En pacientes bajo tratamiento de inducción de ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa con respecto a la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son gemelares. Para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, es necesaria un monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

**Pérdida de embarazo:**

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o TRA que en la población normal.

**Embarazo ectópico:**

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico, si el embarazo se consigue espontáneamente o con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de FIV se sitúa alrededor del 2 al 5%, comparada con el 1 al 1,5 % de la población general.

**Neoplasias del aparato reproductor:**

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes regímenes terapéuticos. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

**Malformaciones congénitas:**

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferentes características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

**Procesos tromboembólicos:**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**150 U.I., CON SOLVENTE**

---

Mujeres con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como antecedente personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) o trombofilia, pueden incrementar el riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debería tenerse en cuenta, que el embarazo por sí mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, es improbable que la menotropina presente influencia sobre la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria.

**INTERACCIONES:**

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con la hMG.

A pesar que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de menotropina con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de menotropina para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes reacciones adversas observadas más frecuentemente en mujeres tratadas con menotropina se clasifican según el sistema corporal y su frecuencia:

**Trastornos gastrointestinales:**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Vómitos, náuseas, plenitud abdominal.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Frecuentes: Reacción en el lugar de la inyección. Dolor en el lugar de la inyección.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Frecuentes: Dolor de cabeza.

**Trastornos del aparato reproductor y la mama:**

Frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica, dolor pélvico.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
150 U.I., CON SOLVENTE**

---

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Pueden ocurrir complicaciones raras de SHO, que incluyen eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Tras la inyección de menotropina, se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica.

**SOBREDOSIS:**

Se desconocen los efectos de una sobredosificación, no obstante, puede tener lugar el síndrome de hiperestimulación ovárica.

El tratamiento con hMG puede conducir a la hiperestimulación de los ovarios. Sin embargo, este hecho generalmente adquiere significación clínica relevante sólo tras la administración de hCG para inducir la ovulación

Cuando la paciente presenta una ligera hiperestimulación (Nivel I) acompañada de un ligero aumento de los ovarios (tamaño del ovario 5-7 cm), secreción esteroidea excesiva y dolor abdominal, no es preciso aplicar ninguna terapia. Sin embargo, es necesario informar a la paciente, y mantenerla estrechamente controlada.

Si la hiperestimulación alcanza el Nivel II, se encuentran presentes quistes ováricos (tamaño del ovario 8-10 cm), además de síntomas abdominales, náuseas y vómitos, entonces es preciso una supervisión clínica y tratamiento sintomático, y quizá sea necesario si se encuentran concentraciones de hemoglobina elevadas reemplazar el volumen por vía intravenosa.

Es absolutamente necesario hospitalizar a la paciente si se alcanza una hiperestimulación seria (Nivel III) con grandes quistes ováricos (tamaño del ovario superior a 10 cm) acompañada de ascitis, hidrotórax, abdomen aumentado, dolor abdominal, disnea, retención salina, aumento de la concentración de hemoglobina, aumento de la viscosidad sanguínea, y agregación plaquetaria con riesgo de producir tromboembolismos.

**PRESENTACION:**

Envases con xx frascos ampollas de liofilizado + xx frascos ampollas de solvente.

**ALMACENAMIENTO:**

Almacenar en lugar fresco (a no más de 25°C), protegido de la luz.

**Ref.: RF599356/14**                      **Reg. I.S.P. N° B-2511/15**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MENOPIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**150 U.I., CON SOLVENTE**

---

**BIBLIOGRAFIA**

- AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ficha Técnica: Menopur 1200 UI Polvo y disolvente para solución inyectable. Menotropina  
[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73586/FT\\_73586.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73586/FT_73586.pdf)
- AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Prospecto: Menopur 1200 UI Polvo y disolvente para solución inyectable. Menotropina  
[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/73586/P\\_73586.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/73586/P_73586.pdf)
- FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, MENOPUR® (menotropins for injection) for subcutaneous use.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021663s014lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021663s014lbl.pdf)