

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACÉUTICA

PUREGON®

Folitropina beta

HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH) RECOMBINANTE

Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIFICACIÓN

Cada cartucho de Puregon 600 U.I./0.72 mL solución inyectable contiene:

Ingrediente activo:

Folitropina beta correspondiente a 600 U.I. de hormona folículo estimulante (FSH) recombinante en 0.72 mL de solución acuosa.

(Un cartucho contiene 650 U.I. de actividad FSH/0.78 mL. Contenido neto 600 U.I.)

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

Un cartucho contiene una dosis total neta de 600 U.I. de hormona folículo estimulante recombinante (FSH, por sus siglas en inglés) en 0.72mL de solución acuosa. La solución inyectable contiene el principio activo folitropina beta, fabricada mediante ingeniería genética de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), a una concentración de 833 U.I./mL de solución acuosa, lo que corresponde a 83.3 microgramos de proteína/mL (la actividad biológica específica *in vivo* equivale a aproximadamente 10 000 U.I. de FSH / mg proteína).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico por mL.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyectable, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En mujeres adultas:

Puregon está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico, (PCOS, por sus siglas en inglés)), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción asistida [por ejemplo, fecundación *in vitro* / transferencia de embriones (IVF/ET, por sus siglas en inglés), transferencia intratubárica de gametos (GIFT, por sus siglas en inglés) e inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI, por sus siglas en inglés)].

En varones adultos:

- Espermatogénesis deficiente debida a hipogonadismo hipogonadotrófico.

3.2 DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Puregon debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

La primera inyección de Puregon debe administrarse bajo la supervisión médica directa.

Posología

Dosificación en la mujer

Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, por lo que se hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por tanto, la dosis debe ajustarse individualmente dependiendo de la respuesta del ovario. Para ello se requiere una evaluación ecográfica del desarrollo folicular. También puede ser útil la determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol.

Al utilizar el inyector tipo pluma o lapicera debe tenerse en cuenta que se trata de un dispositivo de precisión que dispensa con exactitud la dosis que se ha fijado. Se demostró que, en promedio, la pluma o lapicera administra una cantidad de FSH un 18% mayor que una jeringa convencional. Esto puede ser particularmente importante si se cambia de una jeringa convencional al inyector tipo pluma o lapicera o viceversa en el transcurso de un ciclo. Sobre todo al pasar de jeringa a pluma o lapicera pueden ser necesarios pequeños ajustes de la dosis, para prevenir la administración de una dosis demasiado alta. En base a los resultados de ensayos clínicos comparativos, se recomienda administrar una dosis total menor de Puregon durante un período de tratamiento más corto que el que se utiliza habitualmente para FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular, sino también para reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica indeseada (ver sección 4.1).

La experiencia clínica con Puregon se basa en datos de hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FIV indica que en general, el índice de éxito con el tratamiento se mantiene estable en los cuatro primeros intentos y posteriormente declina gradualmente.

- Anovulación

En general se recomienda un esquema de tratamiento secuencial, empezando con la administración diaria de 50 U.I. de Puregon, dosis que se mantiene durante al menos 7 días. Si no se detecta respuesta ovárica, la dosis diaria se incrementa gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo. Entonces, se mantiene esta dosis diaria hasta que se alcancen las condiciones de preovulación, es decir cuando se obtengan pruebas ecográficas de un folículo dominante de al menos 18 mm de diámetro y/o cuando los niveles plasmáticos de estradiol sean de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Normalmente, son suficientes 7 a 14 días de tratamiento para alcanzar este estado. Se interrumpe entonces la administración de Puregon y puede inducirse la ovulación administrando la gonadotropina coriónica humana (hCG, por sus siglas en inglés).

Si el número de folículos que responden es demasiado alto, o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más del doble diariamente durante 2 o 3 días consecutivos, debe disminuirse la dosis diaria.

Como los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, los folículos múltiples preovulatorios que excedan de 14 mm presentan riesgo de gestaciones múltiples. En este caso, debe suspenderse la hCG y evitarse el embarazo para evitar gestaciones múltiples.

- Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida

Se pueden aplicar diversos protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 U.I. durante los primeros 4 días, como mínimo. Posteriormente, la dosis puede ajustarse individualmente, en función de la respuesta del ovario. En los estudios clínicos se mostró que son suficientes dosis de mantenimiento de 75 a 375 U.I. durante 6 a 12 días, aunque puede ser necesario prolongar el tratamiento. Puregon puede administrarse solo o, para evitar una luteinización prematura, en asociación con un agonista o antagonista de la GnRH. Si se usa un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una mayor dosis total de tratamiento de Puregon para conseguir una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se controla por evaluación ecográfica. También puede ser útil la determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol. Cuando la evaluación ecográfica indica la presencia de al menos tres folículos de 16-20 mm, y la respuesta al estradiol es buena (niveles plasmáticos de aproximadamente 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) para cada folículo con un diámetro mayor

a 18 mm, se induce la fase final de la maduración folicular administrando hCG. La recuperación de los oocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosificación en el varón

Puregon debe administrarse a una dosificación de 450 U.I./semana, preferiblemente dividida en tres dosis de 150 U.I., concomitantemente con hCG. Debe mantenerse el tratamiento con Puregon y hCG durante al menos de 3 a 4 meses para poder conseguir alguna mejoría en la espermatogénesis. Se recomienda un espermograma de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, para evaluar la respuesta. Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más para conseguir espermatogénesis.

Población pediátrica

No existe una recomendación específica de uso para Puregon en la indicación aprobada en la población pediátrica.

Forma de administración:

Puregon solución inyectable en cartuchos se ha desarrollado para utilizarse en el inyector tipo pluma o lapicera Puregon Pen, por vía subcutánea. Debe alternarse el lugar de la inyección para prevenir que se produzca lipoatrofia.

El paciente puede inyectarse Puregon con el inyector tipo pluma o lapicera, siempre que el médico le proporcione las instrucciones adecuadas. Antes de utilizar la pluma o lapicera, se deben leer atentamente las instrucciones de uso.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Para varones y mujeres

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.
- Tumores de ovario, de la mama, útero, testículos, hipófisis o hipotálamo.
- Insuficiencia gonadal primaria.

Adicionalmente para mujeres

- Sangrado vaginal sin diagnosticar.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con un síndrome del ovario poliquístico (SOP).
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos

- Puregon puede contener trazas de estreptomina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden causar reacciones de hipersensibilidad en personas predispuestas.

Evaluación de la infertilidad antes de iniciar el tratamiento

- Antes de comenzar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja. En particular, debe evaluarse si el paciente padece hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado.

En mujeres

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés)

El OHSS es una enfermedad distinta al aumento del tamaño de los ovarios sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del OHSS leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El OHSS severo puede ser mortal. Los signos y síntomas clínicos del OHSS severo son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, alteraciones hematológicas y aumento de peso. En casos raros, puede producirse tromboembolismo venoso o arterial asociado con el OHSS. También se han notificado alteraciones transitorias de las pruebas de función hepática asociadas al OHSS, que indican una disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado.

El OHSS puede producirse por la administración de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El OHSS temprano generalmente se produce dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado a una respuesta ovárica excesiva a la estimulación de la gonadotropina. El OHSS tardío se produce más de 10 días después de la administración de hCG, como consecuencia de las alteraciones hormonales del embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, se debe monitorear a las pacientes durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos a una respuesta ovárica alta, pueden ser especialmente propensas al desarrollo de OHSS durante o después del tratamiento con Puregon. En mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo sólo se conocen parcialmente, se recomienda la estrecha observación de los primeros signos y síntomas del OHSS.

Seguir las guías de práctica clínica actual para reducir el riesgo de OHSS durante el uso de la Tecnología de Reproducción Asistida (ART, por sus siglas en inglés). El cumplimiento de la dosis recomendada de Puregon y el régimen de tratamiento, así como el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para reducir el riesgo de OHSS. Para reducir el riesgo de OHSS, se deben realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo folicular antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento, también puede ser útil la determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol. En las ART se produce un aumento del riesgo de OHSS cuando hay 18 o más folículos de un diámetro de 11 mm o más.

Si se desarrolla OHSS, se debe aplicar un sistema estándar apropiado de manejo y seguimiento del OHSS.

Embarazo múltiple

Se han notificado embarazos y nacimientos múltiples con todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo Puregon. Los embarazos múltiples, sobre todo los de orden superior, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos tanto maternos (complicaciones en el embarazo y en el parto) como perinatales (bajo peso al nacer). En el caso de mujeres con anovulación y sometidas a la inducción de la ovulación, el seguimiento del desarrollo folicular mediante ecografía vaginal puede ayudar a determinar si debe o no continuar el ciclo con el fin de reducir el riesgo de embarazos múltiples. También puede ser útil la determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol. Deberá informarse a las pacientes del potencial riesgo de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

En las mujeres que se someten a Técnicas de Reproducción Asistida (ART), el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza en ciclos de inducción de ovulación, el ajuste apropiado de la FSH puede prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

Embarazo ectópico

Las mujeres infértiles que se someten a ART tienen una mayor incidencia de embarazos ectópicos. Por tanto, es importante confirmar cuanto antes mediante ecografía que el embarazo sea intrauterino.

Aborto espontáneo

Los índices de embarazos fallidos en mujeres sometidas a reproducción asistida son más altos que los de la población normal.

Complicaciones vasculares

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos, asociados o no asociados con OHSS después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Puregon. La trombosis intravascular, que puede tener su origen en vasos venosos o arteriales, puede dar lugar a una reducción del flujo sanguíneo a los órganos vitales o a las extremidades. En mujeres con factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, como antecedentes personales o familiares, obesidad grave o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Puregon, puede aumentar aún más este riesgo. En estas mujeres se sopesarán los beneficios de la administración de gonadotropinas, incluyendo Puregon, frente a los riesgos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el embarazo por sí solo también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de ART puede ser algo más elevada que con la concepción espontánea. Esto puede ser debido a diferencias en las características de los progenitores (p. ej. edad de la madre, características del semen) y embarazos múltiples.

Torsión ovárica

Se han notificado casos de torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica puede estar asociada con otros factores de riesgo tales como el OHSS, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quistes ováricos anteriores o actuales y ovarios poliquísticos. Debido a la reducción del riego sanguíneo, el daño en los ovarios puede ser limitado con un diagnóstico precoz y una distorsión inmediata.

Neoplasias de ovario y otras neoplasias del sistema reproductor

Se han notificado neoplasias ováricas y otras neoplasias del sistema reproductivo, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a múltiples terapias para el tratamiento de la infertilidad. No está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Otras enfermedades

También se deben evaluar enfermedades que contraindiquen el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Puregon.

En varones:

Insuficiencia testicular primaria

En el varón, niveles elevados de FSH endógena son indicativos de insuficiencia testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia de Puregon/hCG.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar acidosis metabólica. Se deben tomar precauciones especiales al prescribir Puregon a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyectable; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Recomendar a los pacientes que contacten a su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejos o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El uso concomitante de Puregon y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria mediante un agonista de GnRH, puede ser necesaria una dosis mayor de Puregon para producir una respuesta folicular adecuada.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Puregon se utiliza en el tratamiento de mujeres sometidas a una inducción de la ovulación o una hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida. En los varones, Puregon se utiliza en el tratamiento de la espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrófico. Para la dosificación y vía de administración, ver sección 3.2.

Embarazo

El uso de Puregon no está indicado durante el embarazo. En caso de exposición involuntaria durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico de la FSH recombinante. Sin embargo, no se ha citado ninguna malformación concreta hasta la fecha. No se observaron efectos teratogénicos en los estudios con animales.

Lactancia

No se dispone de información de ensayos clínicos o de estudios en animales sobre la excreción de folitropina beta en la leche. Es poco probable que folitropina beta se excrete en la leche humana debido a su alto peso molecular. Si folitropina beta se excretase en la leche humana, se degradaría en el tracto gastrointestinal del niño. Folitropina beta puede afectar a la producción de leche.

3.7 CAPACIDAD PARA CONDUCIR MAQUINARIA

La influencia de Puregon sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

La utilización clínica de Puregon por vía intramuscular o subcutánea puede dar lugar a reacciones en la zona de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son de carácter leve y transitorio. Se han observado poco frecuentemente (aproximadamente en un 0.2% de todos los pacientes tratados con folitropina beta) reacciones generalizadas de hipersensibilidad.

Tratamiento en la mujer:

En los ensayos clínicos, se han notificado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) aproximadamente en el 4% de las mujeres tratadas con folitropina beta (véase la sección 3.4). Las reacciones adversas relacionadas con este síndrome son dolor y/o congestión pélvica, dolor y/o distensión abdominal, molestias mamarias y aumento del tamaño ovárico.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con folitropina beta notificadas en ensayos clínicos en mujeres, conforme a la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Distensión abdominal Dolor abdominal
	Poco frecuente	Molestia abdominal Estreñimiento Diarrea Náuseas
Trastornos del sistema reproductivo y mamas	Frecuente	Síndrome de hiperestimulación ovárica Dolor pélvico
	Poco frecuente	Molestia en mama ¹ Metrorragia Quiste ovárico Aumento del tamaño ovárico Torsión ovárica

		Aumento del tamaño uterino Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de aplicación	Frecuente	Reacción en la zona de inyección ²
	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad generalizada ³

1. Las molestias en la mama son tensión, dolor y/o congestión y dolor en el pezón.
2. Las reacciones en la zona de inyección son: moretones, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón.
3. Reacciones de hipersensibilidad generalizada incluye: eritema, urticaria, erupción y prurito.

Además, se ha notificado casos de embarazo ectópico, aborto y gestaciones múltiples. Estos casos se consideran relacionados con las ART o con el embarazo posterior.

En casos raros, se ha asociado la aparición de tromboembolismo con la terapia con folitropina beta/hCG, lo que también se ha observado durante el tratamiento con otras gonadotropinas.

Tratamiento en el varón:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas relacionadas con folitropina beta notificadas en ensayos clínicos en varones (30 pacientes tratados), conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia ¹	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Acné Erupción
Trastornos del sistema reproductivo y mamas	Frecuente	Quiste epididimal Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de aplicación	Frecuente	Reacción en la zona de inyección ²

1. Las reacciones adversas que se notifican sólo una vez se muestran en la tabla como frecuentes, ya que un sólo informe eleva la frecuencia por encima de 1%.
2. Las reacciones en la zona de inyección incluyen endurecimiento y dolor.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite la monitorización continua del equilibrio beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que reporten cualquier reacción adversa sospechosa al área de Farmacovigilancia del titular del registro sanitario al número indicado en la parte final del presente documento.

3.9 SOBREDOSIS

No hay datos sobre la toxicidad aguda de Puregon en humanos, pero se ha demostrado que la toxicidad aguda de Puregon y de las preparaciones de gonadotropinas urinarias en animales es muy baja. Sin embargo, una dosis demasiado alta de FSH puede conducir a hiperestimulación de los ovarios (ver sección 3.4).

4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas, código ATC: G03G A06.

Puregon contiene FSH recombinante, que se obtiene por tecnología del ADN recombinante, utilizando una línea celular de ovario de hámster chino transfectada con los genes de las subunidades de la FSH humana. La secuencia de aminoácidos principal es idéntica a la de la FSH humana natural. Se sabe que existen pequeñas diferencias en la cadena de carbohidratos.

Mecanismo de acción

La FSH es indispensable para el crecimiento y maduración folicular normal y en la producción de esteroides gonadales. En la mujer, el nivel de FSH es determinante en el inicio y mantenimiento del desarrollo folicular y en consecuencia, en el tiempo y número de folículos que alcanzan la madurez. Por tanto, Puregon puede utilizarse para estimular el desarrollo folicular y la producción de esteroides en casos seleccionados de alteraciones de la función gonadal. Además, Puregon puede utilizarse para promover el desarrollo folicular múltiple en programas de reproducción asistida [por ejemplo, fecundación *in vitro* / transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI)]. El tratamiento con Puregon generalmente es seguido por la administración de hCG para inducir la fase final de la maduración folicular, reanudación de la meiosis y ruptura del folículo.

Eficacia clínica y seguridad

En los ensayos clínicos que comparan la FSHrec (folitropina beta) y la FSH urinaria para la estimulación ovárica controlada en mujeres que participan en un programa de técnicas de reproducción asistida (TRA) y para la inducción de la ovulación (ver tablas 1 y 2 adjuntas), Puregon fue más potente que la FSH urinaria, por requerir una dosis total menor y un período de tratamiento más corto para desencadenar la maduración folicular.

Para la estimulación ovárica controlada, Puregon proporcionó un mayor número de ovocitos recuperados a una dosis total menor y con un período de tratamiento más corto, en comparación con la FSH urinaria.

Tabla 1: Resultados del estudio 37608 (estudio aleatorizado comparativo entre grupos de la seguridad y eficacia de Puregon frente a la FSH urinaria en la estimulación ovárica controlada).

	Puregon (n = 546)	u-FSH (n = 361)
Cifra media de ovocitos recuperados	10.84*	8.95
Dosis media total (n° de ampollas de 75 U.I.)	28.5*	31.8
Media de duración de la estimulación de FSH (días)	10.7*	11.3

* Las diferencias entre los 2 grupos fueron estadísticamente significativas (p<0.05).

Para la inducción de la ovulación, la mediana de la dosis total fue inferior y la mediana de la duración del tratamiento fue más corta con Puregon comparado con la FSH urinaria.

Tabla 2: Resultados del estudio 37609 (estudio aleatorizado comparativo entre grupos de la seguridad y eficacia de Puregon frente a la FSH urinaria en la inducción de la ovulación).

	Puregon (n = 105)	u-FSH (n = 66)
Cifra media de folículos ≥ 12 mm	3.6*	2.6
≥ 15 mm	2.0	1.7
≥ 18 mm	1.1	0.9

Mediana de dosis total (U.I.) ^a	750*	1035
Mediana de duración del tratamiento (días) ^a	10.0*	13.0

* Las diferencias entre los 2 grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

^a Limitado a mujeres con inducción de la ovulación (Puregon, n = 76; u-FSH, n = 42).

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Después de la administración intramuscular o subcutánea de Puregon, se alcanzan concentraciones máximas de FSH en aproximadamente 12 horas. Debido a la liberación sostenida desde el lugar de la inyección y a la vida media de eliminación de aproximadamente 40 horas (de 12 a 70 horas), los niveles de FSH permanecen altos durante 24-48 horas. Debido a la vida media de eliminación relativamente prolongada, la administración repetida de la misma dosis conduce a concentraciones de FSH en plasma aproximadamente 1.5- 2.5 veces mayores que después de administración única, lo que contribuye a alcanzar concentraciones terapéuticas de FSH.

La biodisponibilidad absoluta de Puregon cuando se administra por vía subcutánea es de aproximadamente un 77%.

Distribución, biotransformación y eliminación

La FSH recombinante es bioquímicamente muy similar a la FSH urinaria humana, y se distribuye, metaboliza y excreta de la misma manera.

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE LA SEGURIDAD

La administración de Puregon en dosis únicas a ratas no indujo efectos toxicológicos significativos. En estudios de dosis repetidas en ratas (2 semanas) y perros (13 semanas), con una dosis de hasta 100 veces la dosis máxima en humanos, Puregon no indujo efectos toxicológicos significativos.

Puregon no mostró potencial mutagénico en el test de Ames ni en el test de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa
Citrato de sodio
Polisorbato 20
Alcohol bencílico
L-metionina
Ácido clorhídrico 0.1N
Hidróxido de sodio 0.1N
Agua para Inyección

5.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

Una vez perforada la membrana de goma del cartucho con una aguja, el producto puede guardarse durante 28 días, como máximo.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

En las farmacias
Almacenar de 2 °C a 8 °C (en un refrigerador). No congelar.

Los pacientes tienen 2 opciones:

- 1) almacenar de 2 °C a 8 °C (en un refrigerador). No congelar.
- 2) almacenar a menos de 25 °C por un período no mayor de 3 meses.

Mantener el vial o el cartucho en su empaque externo (caja).

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 5.3.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón conteniendo una bandeja abierta de tereftalato de polietileno amorfo incoloro (APET) con un cartucho de vidrio incoloro tipo I con 0,780 ml de solución inyectable + 6 agujas (29 G x ½ "), caja de cartón conteniendo una bandeja abierta de tereftalato amorfo incoloro polietileno (APET) con un cartucho de vidrio incoloro tipo I con 0.780 mL de solución inyectable + 2 cajas x 3 agujas (29 G x ½ ") cada una.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL DESECHO FINAL

No utilizar la solución si contiene partículas o si no es transparente.

Se ha diseñado para usarse conjuntamente con el inyector tipo pluma o lapicera Puregon Pen. Deben seguirse cuidadosamente las instrucciones de uso del inyector.

Eliminar las burbujas de aire del cartucho antes de inyectar (ver instrucciones de uso del inyector).

Es posible que quede una pequeña cantidad de Puregon solución inyectable en el cartucho después de finalizar el tratamiento con Puregon, incluso cuando todas las dosis se hayan administrado correctamente.

Se debe indicar a los pacientes que no intenten utilizar la solución inyectable de Puregon restante, sino que desechen correctamente el cartucho.

No rellenar los cartuchos vacíos.

El diseño de los cartuchos de Puregon no permite mezclar ningún otro medicamento en el cartucho.

Desechar las agujas usadas inmediatamente después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

NOMBRE DE LA DROGUERIA IMPORTADORA

ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.

Teléfono: 080053000

FECHA DE LA REVISIÓN: 03/2023