

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon 300 UI/0.36 mL solución inyectable
Puregon 600 UI/0.72 mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PUREGON® 300 UI/0.36 mL solución inyectable

Un cartucho contiene una dosis total neta de 300 UI de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en 0.36 mL 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), a una concentración de 833 UI/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 UI de FSH / mg proteína).

PUREGON® 600 UI/0.72 mL solución inyectable

Un cartucho contiene una dosis total neta de 600 UI de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en 0.72 mL 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), a una concentración de 833 UI/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 UI de FSH / mg proteína).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico por mL.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).
Solución transparente e incolora.
En cartuchos, diseñados para usar conjuntamente con un inyector tipo pluma.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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, (SOP), en mujeres que no hayan 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 (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI)].

En varones adultos:

- Espermatogénesis deficiente debida a hipogonadismo hipogonadotrófico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Puregon debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la 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 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, por término medio, la pluma 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 viceversa en el transcurso de un ciclo. Sobre todo al pasar de jeringa a pluma 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 5.1).

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 UI 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. Se considera óptima una velocidad de aumento de los niveles de estradiol del 40-100% al día. 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).

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 UI 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 - 375 UI 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

de 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 UI/semana, preferiblemente dividida en tres dosis de 150 UI, en asociación 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 análisis del semen 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 la terapia de asociación; 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 su administración mediante el inyector tipo pluma Puregon Pen, por vía subcutánea. Debe alternarse el lugar de la inyección para prevenir que se produzca lipoatrofia.

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

4.3 **Contraindicaciones**

Para varones y mujeres

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores ováricos, 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.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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 estreptomicina 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 (SHO)

El SHO es una enfermedad distinta al aumento del tamaño de los ovarios sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El SHO grave puede ser potencialmente mortal. Los signos y síntomas clínicos del SHO grave 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 junto con el SHO. También se han notificado alteraciones transitorias de las pruebas de función hepática asociadas al SHO, que indican una disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado.

El SHO puede producirse por la administración de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El SHO incipiente 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 SHO 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 SHO, se debe controlar 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 SHO 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 SHO.

Para reducir el riesgo de SHO durante las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), seguir la práctica clínica habitual. Para reducir el riesgo de SHO son importantes el cumplimiento terapéutico de la dosis recomendada de Puregon y de la pauta de administración, así como un cuidadoso seguimiento de la respuesta ovárica. Para controlar el riesgo de SHO, 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 TRA se produce un aumento del riesgo de SHO cuando hay 18 o más folículos de un diámetro de 11 mm o más.

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

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 los pacientes del potencial riesgo de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

En las mujeres que se someten a Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con el número de embriones transferidos. Cuando se usa para un ciclo de inducción de ovulación, un adecuado ajuste de la dosis de FSH debe prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

Embarazo ectópico

Las mujeres infértiles que se someten a TRA 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, tanto en asociación como independientes del SHO después del tratamiento con gonadotrofinas, 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 gonadotrofinas, incluyendo Puregon, puede aumentar aún más este riesgo. En estas mujeres se sopesarán los beneficios de la administración de gonadotrofinas, 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 TRA 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 gonadotrofinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica puede estar asociada con otros factores de riesgo tales como el SHO, 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 gonadotrofinas 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 en el organismo y provocar efectos adversos (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".

4.5 Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacción

El uso conjunto 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.

4.6 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 posología y forma de administración, ver sección 4.2.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8 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. Se han notificado casos de reacciones anafilácticas (incluidas aquellas que requirieron hospitalización) desde la comercialización.

Tratamiento en la mujer:

En los ensayos clínicos, se han notificado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) aproximadamente en el 4% de las mujeres tratadas con folitropina beta (véase la sección 4.4). 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 y durante la vigilancia posterior a la comercialización 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 $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Distensión abdominal Dolor abdominal
	Poco frecuente	Molestia abdominal Estreñimiento Diarrea Náuseas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	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 administración	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: cardenales, 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 TRA 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), y durante la vigilancia posterior a la comercialización, conforme a la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia ¹	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Acné Erupción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación y/o al número del área de Farmacovigilancia del titular del registro sanitario indicado en la parte final de este documento.

4.9 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 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICA
5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Puregon contiene FSH recombinante, que se obtiene por tecnología del DNA 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 UI)	28.5*	31.8
Media de duración de la estimulación de la 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 (UI) ^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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración subcutánea de Puregon, se alcanza la concentración máxima de FSH en aproximadamente 12 horas. Debido a la liberación sostenida desde el lugar de la inyección y a la semivida de eliminación de aproximadamente 40 horas (de 12 a 70 horas), los niveles de FSH permanecen altos durante 24-48 horas. Debido a la relativamente larga semivida de eliminación, 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.

5.3 Datos preclínicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Puregon solución inyectable contiene:

Sacarosa

Citrato de sodio

L-metionina

Polisorbato 20

Alcohol bencílico

Agua para inyección.

Puede ajustarse el pH con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

No utilizar el producto después de la fecha de expiración 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 a no más de 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior

Para comodidad de la paciente, ésta puede conservar Puregon por debajo o a 25 °C durante un único periodo de 3 meses como máximo.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Puregon 300 UI/0.36 mL solución inyectable

0.36 mL de solución en cartucho de 1.5 mL (vidrio tipo I) con un pistón de goma gris y una cápsula precinto de aluminio y membrana interna de goma.

Envase de 1 cartucho y 6 agujas para usar con el inyector tipo pluma Puregon Pen.

Los cartuchos contienen como mínimo 400 UI de actividad FSH en 0.480 mL de solución acuosa, suficiente para una dosis neta total de 300 UI.

Puregon 600 UI/0.72 mL solución inyectable

0.72 mL de solución en cartucho de 1.5 mL (vidrio tipo I) con un pistón de goma gris y una cápsula precinto de aluminio y membrana interna de goma.

Envase de 1 cartucho y 6 agujas para usar con el inyector tipo pluma Puregon Pen.

Los cartuchos contienen como mínimo 700 UI de actividad FSH en 0.840 mL de solución acuosa, suficiente para una dosis neta total de 600 UI.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Puregon solución inyectable se ha diseñado para usarse conjuntamente con el inyector tipo pluma 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 completar 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 restante de Puregon, sino que desechen el cartucho correctamente.

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 DEL TEXTO

03/2024