

FICHA TÉCNICA - RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon® solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de Puregon solución inyectable contiene 100 ó 200 UI de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en 0,5 ml de solución acuosa, lo que corresponde a una concentración de 200 UI/ml ó 400 UI/ml. Cada vial contiene 10 ó 20 microgramos de proteína (la actividad biológica específica in vivo equivale a aproximadamente 10000 UI de FSH/mg de proteína).

La solución inyectable contiene el principio activo folitropina beta, fabricada mediante ingeniería genética de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable. Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En la mujer:

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

- Anovulación (incluyendo enfermedad ovárica poliquística, PCOD), 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 espermatozoides (ICSI)].

En el varón:

- Espermatogénesis deficiente debida a hipogonadismo hipogonadotrófico.

4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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 ecografía y monitorización de los niveles de estradiol. En base a los resultados de ensayos clínicos comparativos, se recomienda administrar una dosis de Puregon menor a la de FSH urinaria que se utiliza habitualmente, no sólo para optimizar el desarrollo folicular, sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica indeseada. 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 pg/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 gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si el número de folículos que responden es demasiado alto, o si los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más del doble diariamente durante 2 ó 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 cuatro 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 ecografía y por los niveles plasmáticos 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 pg/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.

Posología: 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 durante al menos de 3 a 4 meses para poder conseguir alguna mejoría en la espermatogénesis. Si un paciente no ha respondido después de este periodo, se puede continuar la terapia de asociación; la experiencia clínica actual indica que puede ser necesario tratamiento durante 18 meses o más para conseguir espermatogénesis.

No hay ninguna indicación precisa para Puregon en niños.

Forma de administración

Con el fin de evitar que las inyecciones sean dolorosas y minimizar las pérdidas en el lugar de la inyección, Puregon debe administrarse lentamente por vía intramuscular o subcutánea. Debe alternarse el lugar de la inyección por vía subcutánea para prevenir que se produzca lipoatrofia. Una vez administrada la inyección, desechar la solución sobrante.

La inyección subcutánea de Puregon la puede realizar el mismo paciente u otra persona, siempre que el médico dé las instrucciones adecuadas. La autoadministración de Puregon sólo debe tener lugar en el caso de pacientes que se encuentren bien motivadas, que hayan sido formadas adecuadamente y que tengan acceso al consejo de un experto.

4.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tumores ováricos, de la mama, útero, testículos, hipófisis o hipotálamo.
- Sangrado vaginal sin diagnosticar.
- Insuficiencia ovárica primaria.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con un síndrome del ovario poliquístico.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Insuficiencia testicular primaria.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- Debe excluirse la presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (por ejemplo, alteraciones tiroideas, de las glándulas suprarrenales, o de la hipófisis).
- En los embarazos producidos por inducción de la ovulación con preparaciones gonadotróficas, existe un mayor riesgo de embarazo múltiple. Un adecuado ajuste de la dosis de FSH debe prevenir el desarrollo de folículos múltiples. Los embarazos múltiples, sobre todo los de orden superior, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos tanto maternos como perinatales. Deberá informarse a los padres del potencial riesgo de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.
- La primera inyección de Puregon debe administrarse bajo supervisión médica directa.
- Como las mujeres infértiles que se someten a reproducción asistida, particularmente FIV, presentan con frecuencia anomalías tubáricas, puede aumentar la incidencia de embarazos ectópicos. Por tanto, es importante confirmar cuanto antes mediante ecografía que el embarazo sea uterino.
- Los índices de embarazos fallidos en mujeres sometidas a reproducción asistida son más altos que los de la población normal.
- La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de Técnicas de Reproducción Asistida (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.
- Hiperestimulación ovárica indeseada

Durante el tratamiento de las pacientes femeninas, se debe realizar una evaluación ecográfica del desarrollo folicular y determinar los niveles de estradiol antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Aparte del desarrollo de demasiados folículos, los niveles de estradiol podrían aumentar muy rápidamente, por ejemplo más del doble al día durante 2 ó 3 días seguidos, y posiblemente alcanzar valores excesivamente altos. El diagnóstico de hiperestimulación ovárica puede confirmarse mediante ecografía.

Si se produce esta hiperestimulación ovárica indeseada (es decir, no como parte de una hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida), debe suspenderse la administración de Puregon. En este caso debe evitarse el embarazo y no se administrará hCG porque puede inducir, además de ovulación múltiple, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Los síntomas clínicos y signos del síndrome de hiperestimulación ovárica moderada son dolor abdominal, náuseas, diarreas, y aumento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. Se han notificado asociadas con el síndrome de hiperestimulación ovárica, alteraciones transitorias de las pruebas de la función hepática que indican disfunción hepática, y que pueden acompañarse de cambios morfológicos en la biopsia de hígado.

En casos raros se produce el síndrome de hiperestimulación ovárica grave, que puede llegar a desencadenar una situación crítica. Se caracteriza por quistes ováricos grandes (tendientes a la ruptura), ascitis, muchas veces hidrotórax y aumento de peso. En casos raros puede producirse tromboembolismo venoso o arterial junto con el SHO.

- Se han citado tumores ováricos y otros tumores del sistema reproductor, benignos y malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotrofinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.
- Las mujeres con factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, pueden tener un riesgo más incrementado de padecer acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos durante o posteriormente al tratamiento con gonadotrofinas. En estas mujeres, se sopesarán los beneficios del tratamiento de FIV frente a los riesgos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el embarazo por sí solo conlleva un aumento del riesgo de trombosis.
- Puregon puede contener trazas de estreptomicina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden causar reacciones de hipersensibilidad en personas predispuestas.
- En el varón, niveles elevados de FSH endógena son indicativos de insuficiencia testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon/hCG.
- En varones se recomienda un análisis del semen 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento para evaluar la respuesta.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS 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 la GnRH, puede ser necesaria una dosis mayor de Puregon para producir una respuesta folicular adecuada.

4.6 EMBARAZO Y LACTANCIA

No está indicado el uso de Puregon durante el embarazo. No se han citado riesgos teratogénicos tras la hiperestimulación ovárica controlada, en la práctica clínica con gonadotrofinas. En caso de exposición 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.

Puregon no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Puregon sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas 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: se notifican frecuentemente (3% de todos los pacientes tratados) cardenales, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón. La mayoría de estas reacciones locales son de carácter leve y transitorio. Se han observado poco frecuentemente (0,1% de todos los pacientes tratados con Puregon) reacciones generalizadas de hipersensibilidad, tales como eritema, urticaria, erupción y prurito.

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 Puregon (véase sección 4.4). Se observaron otras reacciones adversas relacionadas con este síndrome en los ensayos clínicos, como dolor y/o congestión pélvica, dolor y/o distensión abdominal, molestias mamarias (tensión, dolor y/o congestión mamaria), aumento del tamaño ovárico y aborto espontáneo. Todas se notificaron con una incidencia aproximada del 1% (dolor pélvico y distensión abdominal) o menor.

Se ha registrado un ligero aumento del riesgo de embarazo ectópico y gestaciones múltiples.

Otros síntomas más comunes que se han notificado son cefalea y náuseas (en hasta un 1 % de las mujeres tratadas con Puregon).

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

Tratamiento en el varón:

Puede aparecer ocasionalmente ginecomastia y acné durante la terapia con Puregon/ hCG. Estos son efectos conocidos del tratamiento con hCG. Se observó en un sujeto un quiste epididimal.

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 gonadotrofinas 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 FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: 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. 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.

En varones con deficiencia de FSH, Puregon debe administrarse conjuntamente con hCG al menos durante 4 meses para estimular la espermatogénesis.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración intramuscular o subcutánea de Puregon, se alcanzan concentraciones máximas de FSH en aproximadamente 12 horas. Tras la administración intramuscular de Puregon, las concentraciones máximas de FSH son más altas y se alcanzan antes en varones en comparación con las mujeres. 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. No existen diferencias farmacocinéticas significativas entre la administración subcutánea e intramuscular de Puregon. Ambas tienen una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 77%. 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 SEGURIDAD

La administración de Puregon en dosis única 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 y agua para inyección. Puede ajustarse el pH con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

6.2 INCOMPATIBILIDADES

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

6.3 PERIODO DE VALIDEZ

3 años.

El contenido de un vial debe utilizarse inmediatamente después de perforar el tapón de goma.

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar los viales 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.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

0,5 ml de solución en vial de 3 ml (vidrio tipo I) con tapón (goma clorobutilo) – envases de 10.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

No utilizar la solución si contiene partículas o si no es transparente. El contenido de un vial debe utilizarse inmediatamente después de perforar el tapón de goma. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NV Organon, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH, Oss, Países Bajos.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Puregon® 100 UI / 0,5 ml 10 viales EU/1/96/008/025

Puregon® 200 UI / 0,5 ml 10 viales EU/1/96/008/031

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 3 de mayo de 1996

Fecha de la última renovación: 3 de mayo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

5 de septiembre de 2008

PRECIOS AUTORIZADOS:

Puregon® 100 Solución Inyectable – 10 Viales 0,5 ml - PVP: 361,96 €- PVP- IVA: 376,44 €

Puregon® 200 Solución Inyectable – 10 Viales 0,5 ml - PVP: 676,55 €- PVP- IVA: 703,61€

Con receta de tipo Diagnóstico Hospitalario. Producto incluido en la prestación con aportación reducida.

Comercializado por: Schering-Plough, S.A., Km, 36, Carretera Nacional I – 28750 San Agustín de Guadalix (Madrid)

RA 2535 EU S7 (ref 3.1)

Puregon Solución Inyectable/FT/Septiembre08/02