

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon 150 UI/0,18 ml solución inyectable
Puregon 300 UI/0,36 ml solución inyectable
Puregon 600 UI/0,72 ml solución inyectable
Puregon 900 UI/1,08 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Puregon 150 UI/0,18 ml solución inyectable

Un cartucho contiene una dosis total neta de 150 UI de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en 0,18 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 de proteína).

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 de 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 de proteína).

Puregon 900 UI/1,08 ml solución inyectable

Un cartucho contiene una dosis total neta de 900 UI de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en 1,08 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 de 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 la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

La primera inyección de Puregon debe administrarse bajo 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 la 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 (1.000-3.000 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 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 (1.000-1.300 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 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.

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.

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 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 (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 gestión 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 la 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 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 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 gonadotropinas, 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 reproductor, 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 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 con 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 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 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 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 (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 (SHO) aproximadamente en el 4% de las mujeres tratadas con folitropina

beta (véase 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 relacionadas 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 ($\geq 1/1.000$ 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 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	Reacción 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. Reacción de hipersensibilidad generalizada incluye: eritema, urticaria, erupción y prurito.

Además, se han 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 gonadotrofinas.

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 su frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia¹	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Acné Erupción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Quiste epididimal Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones	Frecuente	Reacción en la zona de

en el lugar de administración		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 del 1%.
2. Las reacciones en la zona de inyección incluyen endurecimiento y dolor.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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: 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 FSH(rec) (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 37.608 (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 (nº 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 37.609 (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*	1.035
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 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

Alcohol bencílico

Agua para preparaciones inyectables.

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

3 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (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 150 UI/0,18 ml solución inyectable

0,18 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 3 agujas para usar con el inyector tipo pluma Puregon Pen.

Los cartuchos contienen como mínimo 225 UI de actividad FSH en 0,270 ml de solución acuosa, suficiente para una dosis neta total de 150 UI.

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.

Puregon 900 UI/1,08 ml solución inyectable

1,08 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 9 agujas para usar con el inyector tipo pluma Puregon Pen.

Los cartuchos contienen 1.025 UI de actividad FSH en 1,230 ml de solución acuosa, suficiente para una dosis neta total de 900 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).

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Puregon 150 UI/0,18 ml solución inyectable
EU/1/96/008/040

Puregon 300 UI/0,36 ml solución inyectable
EU/1/96/008/038

Puregon 600 UI/0,72 ml solución inyectable
EU/1/96/008/039

Puregon 900 UI/1,08 ml solución inyectable
EU/1/96/008/041

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

Fecha de la primera autorización 03/mayo/1996

Fecha de la última renovación 29/mayo/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/mes/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

MSD Biotech B.V.
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss
Vollenhovermeer 2 5347 JV Oss
Países Bajos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE Puregon 150 UI/0,18 ml 1 cartucho

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon 150 UI/0,18 ml solución inyectable
folitropina beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

225 UI de actividad recombinante FSH/0,270 ml
Contenido neto 150 UI

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20 y alcohol bencílico en agua para inyección; ajuste del pH: hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho

1 envase con 3 agujas para el inyector

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Sólo se puede usar con la pluma Puregon Pen.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**Almacenamiento por el farmacéutico**

Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.

Almacenamiento por el paciente

Tiene dos opciones:

1. Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.
2. Conservar por debajo o a 25°C durante un único periodo de 3 meses como máximo. Conservar el cartucho en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/008/040

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO TEXTO Puregon 150 UI/0,18 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Puregon 150 UI/0,18 ml inyectable
folitropina beta

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,270 ml

6. OTROS

Organon

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE Puregon 300 UI/0,36 ml 1 cartucho

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon 300 UI/0,36 ml solución inyectable
folitropina beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

400 UI de actividad recombinante FSH/0,480 ml
Contenido neto 300 UI

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20 y alcohol bencílico en agua para inyección; ajuste del pH: hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho
2 envases con 3 agujas para el inyector

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Sólo se puede usar con la pluma Puregon Pen.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenamiento por el farmacéutico

Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.

Almacenamiento por el paciente

Tiene dos opciones:

1. Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.
2. Conservar por debajo o a 25°C durante un único periodo de 3 meses como máximo. Conservar el cartucho en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/008/038

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO TEXTO Puregon 300 UI/0,36 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Puregon 300 UI/0,36 ml inyectable
folitropina beta

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,480 ml

6. OTROS

Organon

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE Puregon 600 UI/0,72 ml 1 cartucho

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon 600 UI/0,72 ml solución inyectable
folitropina beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

700 UI de actividad recombinante FSH/0,840 ml
Contenido neto 600 UI

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20 y alcohol bencílico en agua para inyección; ajuste del pH: hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho

2 envases con 3 agujas para el inyector

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Sólo se puede usar con la pluma Puregon Pen.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**Almacenamiento por el farmacéutico**

Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.

Almacenamiento por el paciente

Tiene dos opciones:

1. Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.
2. Conservar por debajo o a 25°C durante un único periodo de 3 meses como máximo. Conservar el cartucho en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/008/039

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO TEXTO Puregon 600 UI/0,72 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Puregon 600 UI/0,72 ml inyectable
folitropina beta

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,840 ml

6. OTROS

Organon

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE Puregon 900 UI/1,08 ml 1 cartucho

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Puregon 900 UI/1,08 ml solución inyectable
folitropina beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1.025 UI de actividad recombinante FSH/1,230 ml
Contenido neto 900 UI

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20 y alcohol bencílico en agua para inyección; ajuste del pH: hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho
3 envases con 3 agujas para el inyector

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Sólo se puede usar con la pluma Puregon Pen.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenamiento por el farmacéutico

Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.

Almacenamiento por el paciente

Tiene dos opciones:

1. Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.
2. Conservar por debajo o a 25°C durante un único periodo de 3 meses como máximo. Conservar el cartucho en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/008/041

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO TEXTO Puregon 900 UI/1,08 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Puregon 900 UI/1,08 ml inyectable
folitropina beta

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,230 ml

6. OTROS

Organon

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Puregon 150 UI/0,18 ml solución inyectable
Puregon 300 UI/0,36 ml solución inyectable
Puregon 600 UI/0,72 ml solución inyectable
Puregon 900 UI/1,08 ml solución inyectable
folitropina beta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Puregon y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Puregon
3. Cómo usar Puregon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Puregon
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Puregon y para qué se utiliza

Puregon solución inyectable contiene folitropina beta, una hormona conocida como hormona estimulante del folículo (FSH).

La FSH pertenece al grupo de las gonadotropinas, que desempeñan un importante papel en la fertilidad y en la reproducción humanas. En las mujeres, la FSH es necesaria para el crecimiento y desarrollo de los folículos en los ovarios. Los folículos son pequeñas vesículas redondeadas que contienen los óvulos. En el hombre, la FSH es necesaria para la producción de esperma.

Puregon se utiliza para tratar la infertilidad en cualquiera de las siguientes situaciones:

Mujeres

En mujeres que no ovulan y que no responden al tratamiento con citrato de clomifeno, Puregon puede utilizarse para provocar la ovulación.

En mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida, como fecundación *in vitro* (FIV) y otros métodos, Puregon puede producir el desarrollo de múltiples folículos.

Varones

En hombres infértiles debido a niveles de hormonas bajos, Puregon puede utilizarse para producir esperma.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Puregon

No use Puregon

Si:

- es alérgico a folitropina beta o a cualquiera de los demás componentes de Puregon (incluidos en la sección 6)

- tiene un tumor en el ovario, en la mama, en el útero, en los testículos o en el cerebro (glándula pituitaria o hipotálamo)
- tiene un sangrado vaginal abundante o irregular por causas desconocidas
- sus ovarios no funcionan a causa de una enfermedad llamada insuficiencia ovárica primaria
- presenta quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, que no son debidos al síndrome del ovario poliquístico (SOP)
- tiene malformaciones de los órganos sexuales que hacen imposible un embarazo normal
- presenta tumores fibroides en el útero que hacen imposible un embarazo normal
- es un hombre, infértil a causa de una enfermedad llamada insuficiencia testicular primaria.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Puregon si:

- ha tenido una reacción alérgica a determinados antibióticos (neomicina y/o a la estreptomina)
- no tiene controlada la glándula pituitaria o tiene problemas hipotálamicos
- tiene poco activa la glándula tiroides (hipotiroidismo)
- las glándulas suprarrenales no le funcionan adecuadamente (insuficiencia suprarrenal)
- tiene niveles altos de prolactina en la sangre (hiperprolactinemia)
- tiene cualquier otra enfermedad (por ejemplo, diabetes, enfermedad del corazón, o cualquier otra enfermedad de larga duración)

Si es usted mujer:

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Su médico comprobará con regularidad los efectos del tratamiento para poder escoger la dosis adecuada de Puregon en cada momento. De forma regular se le realizarán ecografías de los ovarios. Su médico también puede comprobar los niveles de hormonas en sangre. Esto es muy importante, porque una dosis excesiva de FSH puede conducir a complicaciones raras pero graves, en las que los ovarios se sobreestiman y los folículos en crecimiento se hacen más grandes de lo normal. Esta enfermedad es grave y se denomina síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En casos raros, el SHO grave puede ser potencialmente mortal. El SHO hace que se acumule líquido de forma repentina en su estómago y en zonas del pecho, lo que puede causar la formación de coágulos de sangre. Contacte con su médico inmediatamente si siente una hinchazón intensa del abdomen, dolor en la zona del estómago (abdomen), malestar (náuseas), vómitos, aumento repentino de peso debido a la acumulación de líquido, diarrea, disminución del volumen de orina o dificultad para respirar (ver también sección 4, Posibles efectos adversos).

→ El control periódico de la respuesta al tratamiento con FSH ayuda a prevenir la sobreestimulación ovárica. Contacte con su médico inmediatamente si siente dolores en el estómago, y también si se presentan unos días después de la administración de la última inyección.

Embarazo múltiple o defectos de nacimiento

Después del tratamiento con gonadotropinas existe una mayor posibilidad de tener embarazos múltiples, incluso cuando un sólo embrión se transfiere al útero. Los embarazos múltiples suponen un aumento del riesgo para la salud, tanto de la madre como de los niños en los días previos y posteriores al nacimiento. Además, el embarazo múltiple y las características de los pacientes sometidos a un tratamiento de fertilidad (p. ej. edad de la mujer, características del semen, antecedentes genéticos de ambos padres) pueden estar asociados a un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Complicaciones en el embarazo

El riesgo de un embarazo fuera del útero (embarazo ectópico) es ligeramente mayor. Por lo tanto, su médico debe hacerle una ecografía al principio para excluir la posibilidad de embarazo fuera del útero. En las mujeres sometidas a tratamiento para la fertilidad, existe un riesgo ligeramente mayor de aborto.

Coágulos de sangre (Trombosis)

El tratamiento con Puregon, como el embarazo en si mismo, puede aumentar el riesgo de presentar coágulos de sangre (trombosis). La trombosis es la formación de un coágulo en un vaso sanguíneo.

Los coágulos de sangre pueden producir enfermedades graves, como:

- obstrucción en sus pulmones (embolia pulmonar)
- ictus
- ataque al corazón
- problemas de los vasos sanguíneos (tromboflebitis)
- falta de flujo de sangre (trombosis venosa profunda), que puede producir la pérdida de su brazo o pierna.

Trate este tema con su médico antes de empezar el tratamiento, sobre todo en los siguientes casos:

- si ya sabe que tiene una posibilidad mayor de padecer trombosis
- si usted o alguno de sus familiares directos ha tenido alguna vez trombosis
- si tiene un sobrepeso importante.

Torsión ovárica

La torsión puede producirse después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica es el retorcimiento de un ovario. El retorcimiento del ovario podría provocar que el flujo de sangre al ovario se corte.

Antes de empezar a usar este medicamento, informe a su médico si:

- ha tenido alguna vez el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
- está embarazada o cree que podría estarlo
- le han operado alguna vez del estómago (cirugía abdominal)
- ha tenido alguna vez una torsión de un ovario
- ha tenido o tiene quistes en su ovario u ovarios.

Tumores de ovario y otros tumores del sistema reproductor

Se han comunicado casos de tumores de ovario y otros tumores del sistema reproductor en mujeres que han seguido un tratamiento de infertilidad. No se sabe si el tratamiento con medicamentos para la fertilidad aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Otras enfermedades

Además, antes de empezar a usar este medicamento, informe a su médico si:

- su médico le ha informado que un embarazo podría ser peligroso para usted.

Si es usted varón:

Varones con exceso de FSH en su sangre

El aumento de los niveles en sangre de FSH es una señal de lesión en los testículos. En tales casos, normalmente Puregon no es eficaz. Para controlar los efectos del tratamiento, su médico puede pedirle una muestra de semen para analizarla, de cuatro a seis meses después del comienzo del tratamiento.

Niños y adolescentes

No procede el uso de Puregon en niños y adolescentes.

Uso de Puregon con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si Puregon se administra conjuntamente con citrato de clomifeno, el efecto de Puregon puede aumentar. Si se ha administrado un agonista de la GnRH (medicamento para prevenir la ovulación precoz o temprana), pueden ser necesarias dosis más altas de Puregon.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. No debe usar Puregon si ya está embarazada, o cree que podría estarlo.

Puregon puede afectar a la producción de la leche. Es poco probable que Puregon pase a la leche materna. Si está dando el pecho, consulte a su médico antes de usar Puregon.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Puregon afecte a su capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

Puregon contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico por ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Puregon contiene sodio

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

3. Cómo usar Puregon

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosificación en la mujer

Su médico decidirá la dosis inicial. Esta dosis puede ajustarse a medida que avance su tratamiento. Seguidamente se proporcionan más detalles sobre el esquema de dosificación.

Existen grandes variaciones en la respuesta de los ovarios a la FSH entre las mujeres, por lo que se hace imposible establecer un esquema de dosificación adecuado para todas las pacientes. Para encontrar la dosificación correcta, su médico controlará el crecimiento del folículo con ecografías y midiendo la cantidad de estradiol (hormona sexual femenina) en la sangre.

- *Mujeres que no ovulan*
Su médico establece una dosis inicial que se mantiene durante al menos siete días. Si no se detecta respuesta ovárica, la dosis diaria se incrementa gradualmente hasta que el crecimiento del folículo y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta apropiada y se mantiene esta dosis diaria hasta que se detecte la presencia de un folículo del tamaño apropiado. Normalmente, son suficientes de 7 a 14 días de tratamiento. Se interrumpe entonces el tratamiento de Puregon y se induce la ovulación proporcionando gonadotropina coriónica humana (hCG).
- *Programas de reproducción asistida, como fecundación in vitro*
Su médico establece una dosis inicial que se mantiene durante los primeros cuatro días, como mínimo. Posteriormente, su dosis puede ajustarse, en función de la respuesta de su ovario. Cuando se detecta un número suficiente de folículos del tamaño apropiado, se induce la fase final de la maduración folicular proporcionando hCG. La recuperación de los oocitos (óvulos) se realiza 34-35 horas después.

Dosificación en el varón

Normalmente, Puregon se receta a una dosis de 450 UI cada semana, casi siempre en tres inyecciones de 150 UI, junto con otra hormona (hCG), durante al menos 3 a 4 meses. El periodo de tratamiento es igual al tiempo necesario para el desarrollo de los espermatozoides y al plazo en el que se espera que se produzca una mejora. Si su producción de esperma no ha comenzado después de este periodo, su tratamiento puede continuar durante al menos 18 meses.

Cómo administrar la inyección

Puregon solución inyectable en cartuchos se ha desarrollado para usar con el inyector tipo pluma Puregon Pen. Deben seguirse cuidadosamente las instrucciones para usar el inyector, que se adjuntan por separado. No use el cartucho si la solución contiene partículas o no es transparente. Con el inyector tipo pluma, las inyecciones bajo la piel (en la parte inferior del estómago, por ejemplo) pueden administrarse por usted mismo o su pareja. Su médico le dirá cuándo y cómo tiene que hacerlo. Si se inyecta a si mismo Puregon, siga cuidadosamente las instrucciones para administrar Puregon correctamente y con las mínimas molestias. La primera inyección de Puregon únicamente debe administrarse en presencia de un médico o una enfermera.

Si usa más Puregon del que debe

Informe a su médico inmediatamente. Una dosis demasiado alta de Puregon puede causar estimulación excesiva de los ovarios (SHO), que puede manifestarse como dolor en el estómago. Si siente malestar por dolor en el estómago, informe a su médico inmediatamente. Ver también la sección 4 sobre posibles efectos adversos.

Si olvidó usar Puregon

Si olvidó una dosis, no se aplique una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
→ Póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves en mujeres

Una complicación de la FSH es la hiperestimulación de los ovarios. La sobreestimulación ovárica puede desencadenar una enfermedad llamada **síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)**, que puede ser un problema clínico grave. Puede reducirse el riesgo de que se produzca controlando cuidadosamente el desarrollo de los folículos durante el tratamiento. Su médico le hará ecografías de sus ovarios para controlar minuciosamente el número de folículos maduros. Su médico también puede verificar los niveles de hormonas en la sangre. Los primeros síntomas son dolor en el estómago, malestar o diarrea. En casos más graves puede experimentarse aumento del tamaño de los ovarios, acumulación de líquido en el abdomen y/o pecho, (que puede causar aumento repentino de peso debido a la acumulación de líquido) o la aparición de coágulos de sangre en el sistema circulatorio. Ver sección 2 Advertencias y precauciones.

→ Contacte con su médico inmediatamente si experimenta dolor en el estómago o cualquiera de estos síntomas de hiperestimulación de los ovarios, incluso si se producen algunos días después de la última inyección.

Si es usted mujer:

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Reacciones en el lugar de la inyección (como cardenales, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picor)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
- Dolor en la pelvis
- Dolor en el estómago y/o distensión abdominal

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Molestias en las mamas (incluyendo dolor al tocarlas).
- Diarrea, estreñimiento y molestias en el estómago
- Aumento del tamaño del útero
- Náuseas
- Reacciones de hipersensibilidad (como erupción cutánea, enrojecimiento, urticaria y picor)
- Quistes en los ovarios o aumento del tamaño de los ovarios
- Torsión ovárica (retorcimiento de los ovarios)
- Sangrado vaginal

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Coágulos (esto también puede producirse independientemente de que ocurra una sobreestimulación no deseada de los ovarios, ver sección 2, Advertencias y precauciones)

También han sido comunicados embarazos fuera del útero (un embarazo ectópico), abortos involuntarios y embarazos múltiples. Estos efectos adversos no se consideran relacionados con el uso de Puregon, sino con las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) o con un embarazo posterior.

Si es usted varón:

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Acné
- Reacciones en la zona de inyección (como endurecimiento y dolor)
- Dolor de cabeza
- Erupción cutánea
- Desarrollo de los pechos
- Quistes en los testículos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Puregon

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Almacenamiento por el farmacéutico

Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.

Almacenamiento por el paciente

Tiene dos opciones:

1. Conservar entre 2°C - 8°C (en nevera). No congelar.
 2. Conservar por debajo o a 25°C durante un único periodo de 3 meses como máximo.
- Anote el día que empiece a guardar el producto fuera de la nevera.

Conservar el cartucho en el embalaje exterior.

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

Por favor, anote el primer día de uso del cartucho en la tabla de control, tal como se muestra en el Manual de Instrucciones de la pluma Puregon Pen.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de 'CAD'. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Desechar las agujas usadas inmediatamente después de la inyección.

No mezclar ningún otro medicamento en los cartuchos. No rellenar los cartuchos vacíos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Puregon

- Cada cartucho contiene el principio activo folitropina beta, una hormona conocida como hormona estimulante del folículo (FSH) a una dosis de 833 UI/ml de solución acuosa.
- Los demás componentes son sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20 y alcohol bencílico en agua para inyección. El pH puede haberse ajustado con hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Puregon solución inyectable (inyectable) es un líquido transparente e incoloro, que se presenta en un cartucho de vidrio. Está disponible en envases de 1 cartucho.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. -клон България
Тел.: +359 2 806 3030
info.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
infocenter.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo.ROI@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 263 28 65
medizin-austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
info.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
info.slovenia@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 3336407
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
info.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoni@organon.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: mes AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.