

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fostipur Kit 75 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Fostipur Kit 150 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 75 UI de urofolitropina (hormona foliculostimulante humana - FSH): 1 ml de solución reconstituida contiene 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 375 UI ó 450 UI de urofolitropina cuando se reconstituye 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 viales, respectivamente, en 1 ml de disolvente.

Cada vial contiene 150 UI de urofolitropina (hormona foliculostimulante humana - FSH). 1 ml de solución reconstituida contiene 150 UI, 300 UI ó 450 UI de urofolitropina cuando se reconstituye 1, 2 ó 3 viales, respectivamente, en 1 ml de disolvente.

La actividad específica *in vivo* es igual o superior a 5000 UI de FSH por mg de proteína.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco o blanquecino y el disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esterilidad en mujeres:

- 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 multifolicular en técnicas de reproducción asistida (TRA), como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos (TIG) y transferencia intratubárica de cigotos (TIZ).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Fostipur Kit debe iniciarse bajo la supervisión de un médico especialista en el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Existen grandes variaciones en la respuesta inter e intraindividual de los ovarios a las gonadotropinas exógenas. Por ello, es imposible establecer un esquema de dosis uniforme. En consecuencia, la dosis debería ajustarse individualmente según la respuesta ovárica. Ello requiere ecografía y, también, posiblemente llevarse a cabo un control de los niveles de estradiol.

- Anovulación (incluyendo SOP):

El objetivo del tratamiento con Fostipur Kit es el desarrollo de un único folículo de De Graaf maduro, a partir del cual el óvulo se liberará tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Fostipur Kit puede administrarse mediante una inyección diaria. En pacientes con menstruación, el tratamiento debe empezar dentro de los 7 primeros días del ciclo menstrual.

El régimen posológico utilizado comúnmente se inicia con 75 a 150 UI de FSH por día y se incrementa si es necesario en 37,5 UI (hasta 75 UI), preferentemente, con intervalos de 7 ó 14 días, con el fin de conseguir una respuesta adecuada pero no excesiva.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, midiendo el tamaño folicular, determinado por ecografía y/o los niveles de estrógenos.

La dosis diaria se mantiene hasta que se consiguen las condiciones preovulatorias. Por lo general, con 7 a 14 días de tratamiento es suficiente para conseguir este estado.

Entonces, la administración de Fostipur Kit se interrumpe, y puede inducirse la ovulación administrando gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si el número de folículos que responden es demasiado alto o los niveles de estradiol aumentan rápidamente, es decir, más del doble de estradiol diario, durante 2 ó 3 días consecutivos, debería disminuirse la dosis diaria. Como los folículos de alrededor de 14 mm pueden ocasionar embarazo, múltiples folículos preovulatorios que excedan de los 14 mm conllevan el riesgo de embarazos múltiples. En estos casos, la administración de hCG debería posponerse, así como, evitar el embarazo, con el fin de prevenir gestaciones múltiples. La paciente debería utilizar un método de contracepción barrera o abstenerse de mantener relaciones sexuales hasta empezar la siguiente menstruación (ver sección 4.4). El tratamiento debería reiniciarse en el siguiente ciclo de tratamiento a una dosis inferior a la del ciclo previo.

La dosis máxima diaria de FSH no debe exceder de 225 UI.

Si no hay respuesta adecuada tras 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe interrumpirse y la paciente debe reiniciar el ciclo con una dosis inicial superior a la del ciclo previo.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una única inyección de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG a las 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostipur Kit.

Se recomienda realizar el coito el mismo día y al día siguiente de la administración de hCG.

Alternativamente, puede realizarse inseminación intrauterina.

- Hiperestimulación ovárica controlada durante las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)

Actualmente, la regulación de la pituitaria, a fin de suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles basales de LH, se consigue habitualmente mediante la administración de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (agonista GnRH).

En un protocolo habitualmente utilizado, la administración de Fostipur Kit comienza aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento agonista, continuando ambos tratamientos hasta alcanzar el desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras dos semanas de regulación de la pituitaria con un agonista, se administran de 150 a 225 UI de FSH durante los 7 primeros días de tratamiento. La dosis se ajusta posteriormente, según la respuesta ovárica de la paciente.

Una pauta alternativa para la superovulación es la administración de 150 a 225 UI diarias de FSH, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento se continúa hasta alcanzar un desarrollo folicular adecuado (valorado por un seguimiento de los niveles séricos de estrógenos y/o ecografía), ajustando la

dosis según la respuesta (hasta un máximo no superior a 450 UI/día). Normalmente se alcanza un desarrollo folicular adecuado, como media, a los diez días de tratamiento (5 a 20 días).

Cuando se haya obtenido una respuesta óptima, administrar una única inyección de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG de 24 a 48 después de la última inyección de Fostipur Kit, para inducir la maduración folicular final.

La recuperación ovocitaria tiene lugar entre 34-35 horas más tarde.

Forma de administración

Fostipur Kitse administra por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso con el disolvente administrado.

Para prevenir el dolor ocasionado por la inyección y minimizar la salida del lugar donde se ha administrado, Fostipur Kit debería administrarse lentamente por vía subcutánea. El lugar elegido para la inyección subcutánea debería alternarse, a fin de prevenir la lipoatrofia. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

La inyección subcutánea puede ser autoadministrada por la paciente, siempre que se sigan estrictamente las instrucciones y recomendaciones del médico.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a FSH o a cualquiera de los excipientes
- Hipertrofia ovárica o quistes no debidos a síndrome del ovario poliquístico
- Hemorragia vaginal o uterina de origen desconocido
- Carcinoma ovárico, uterino o de mama
- Tumor hipotalámico o de la glándula hipofisaria

Fostipur Kit está contraindicado cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz, por ejemplo:

- Fallo ovárico primario
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La autoinyección de Fostipur Kitsólo debe realizarse por pacientes bien informadas, motivadas y entrenadas. Antes de la autoinyección, la paciente debe aprender cómo y dónde realizar una inyección subcutánea y cómo preparar la solución a inyectar. La primera inyección de Fostipur Kit debería realizarse bajo supervisión médica directa.

Particularmente, pueden ocurrir reacciones anafilácticas en aquellas pacientes con hipersensibilidad conocida a las gonadotropinas. En estas pacientes, la primera inyección de Fostipur Kit debe ser efectuada por un médico familiarizado con las técnicas de resucitación cardiopulmonar.

Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la infertilidad de la pareja como adecuada y valorar la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe evaluarse el hipotiroidismo, la insuficiencia adrenocortical, la hiperprolactinemia y los tumores hipofisarios e hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Embarazos múltiples

El riesgo de embarazos múltiples en las pacientes sometidas a los procedimientos de TRA está principalmente relacionado con el número de embriones implantados. En pacientes sometidas a un tratamiento de inducción de ovulación, aumenta la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos comparándolo a la concepción natural. La mayoría de concepciones múltiples son gemelos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda un cuidadoso control de la respuesta ovárica.

Hiperestimulación ovárica repentina

La valoración ecográfica del desarrollo folicular y la determinación de los niveles de estradiol de las pacientes, debería realizarse antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Al margen del desarrollo de un elevado número de folículos, los niveles de estradiol pueden elevarse muy rápidamente, por ejemplo, más del doble diariamente, durante 2 ó 3 días consecutivos, y posiblemente alcanzando valores excesivamente altos. El diagnóstico de hiperestimulación ovárica puede confirmarse mediante examen ecográfico. Si se produce esta hiperestimulación ovárica inesperada (es decir, no como parte de la hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción médica asistida), debería interrumpirse la administración de Fostipur Kit. En este caso debería evitarse el embarazo y posponer el tratamiento con hCG, ya que podría inducir, además de la múltiple ovulación, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Los síntomas y signos clínicos del síndrome de hiperestimulación ovárica leve son dolor abdominal, náuseas, diarrea y aumento moderado a leve de ovarios y quistes ováricos. En casos raros puede aparecer síndrome de hiperestimulación ovárica grave, que puede ser de tratamiento vital. Se caracteriza por quistes ováricos grandes (propensos a rotura), ascitis, a menudo hidrotórax y aumento de peso. En raras ocasiones, puede ocurrir tromboembolismo venoso o arterial en asociación con SHO. (ver sección 4.8).

Fracaso de embarazo

La incidencia de abortos espontáneos es mayor en pacientes tratadas con FSH que en la población normal, pero es comparable a la incidencia encontrada en mujeres con otros problemas de fertilidad.

Embarazo ectópico

Debido a que las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida y, en concreto FIV, a menudo presentan anomalías tubales, puede incrementarse la incidencia de embarazos ectópicos. Es, por tanto, importante, la confirmación ecográfica temprana de que un embarazo sea intrauterino.

Neoplasias del aparato reproductor

Existen informes de neoplasias ováricas y otras neoplasias del aparato reproductor, benignas y malignas, en mujeres sometidas a múltiples tratamientos de la fertilidad. No está todavía demostrado que el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo inicial de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformación congénita

El predominio de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alto que tras concepciones espontáneas. Se cree que puede ser debido a diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad materna, características del espermatozoides) y de embarazos múltiples.

Problemas tromboembólicos

Las mujeres con factores de riesgo reconocidos de problemas tromboembólicos, tales como historia personal o familiar, obesidad grave (Índice de Masa Corporal $>30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, pueden presentar

un riesgo elevado de problemas tromboembólicos arteriales o venosos, durante o tras el tratamiento con gonadotropinas. Los beneficios de la administración de gonadotropinas en este tipo de mujeres, necesita ser valorado frente a los riesgos (ver sección 4.8).

Enfermedades infecciosas

El riesgo de transmisión de agentes infecciosos no se puede eliminar por completo, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de orina humana.

Esto también es aplicable a virus y agentes patógenos emergentes o desconocidos hasta la fecha. Sin embargo, estos riesgos se reducen mediante el uso de un procedimiento de extracción / purificación, que incluye los procesos de eliminación y/o inactivación viral. Este procedimiento ha sido validado usando virus estándares, particularmente VIH, *Herpes virus* y *Papillomavirus*.

Hasta ahora, la experiencia clínica con los productos de folitropina es tranquilizadora con relación a la carencia de transmisión vírica asociada a la administración de gonadotropinas extraídas de la orina humana.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existen estudios de interacción entre fármacos, llevados a cabo para Fostipur Kit en humanos. Aunque no exista experiencia clínica, se supone que el uso concomitante de Fostipur Kit y citrato de clomifeno pueden aumentar la respuesta folicular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Fostipur Kit no está indicado durante el embarazo y la lactancia.

No ha sido notificado ningún riesgo teratogénico tras estimulación ovárica controlada, en uso clínico con gonadotropinas urinarias. Hasta la fecha, no se dispone de ningún otro dato epidemiológico importante. Los estudios en animales no indican efectos teratogénicos.

Lactancia

Durante la lactancia la secreción de prolactina puede implicar una pobre respuesta a la estimulación ovárica.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, Fostipur Kit probablemente no tenga influencia en las pacientes para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con Fostipur Kit se enumeran en la siguiente tabla según órganos y frecuencia. La gravedad de la mayoría de las reacciones fue de leve a moderada. Dentro de cada clasificación por órgano, las reacciones adversas están categorizadas bajo los epígrafes de frecuencia, primero las reacciones más frecuentes, utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada agrupación por frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Para otros efectos adversos que puedan estar asociados con el uso de gonadotropinas, tipo la FSH, ver sección 4.4.

Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Reacciones adversas del fármaco (Término MedDRA)
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza
	Poco frecuente	Somnolencia Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea Hemorragia nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento Distensión abdominal
	Poco frecuente	Náuseas Dolor abdominal Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Enrojecimiento Prurito
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Cistitis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Síndrome de hiperestimulación ovárica
	Poco frecuente	Aumento del tamaño de las mamas Dolor mamario Sofoco
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor
	Poco frecuente	Fatiga
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Tiempo de hemorragia prolongado

Raramente se han observado reacciones locales en la zona de inyección (dolor, enrojecimiento y hematoma).

En casos raros, el tromboembolismo arterial y venoso se han asociado con el tratamiento de menopina /gonadotropina coriónica humanas.

La incidencia de aborto con terapia de gonadotropinas es comparable a la incidencia en mujeres con otros problemas de fertilidad. Se ha observado un ligero incremento en el riesgo de embarazo ectópico y gestaciones múltiples.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos sobre la toxicidad aguda de FSH en humanos, pero en estudios en animales se ha demostrado que la toxicidad aguda de preparaciones a base de gonadotropinas urinarias es muy baja. 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: Gonadotropinas, código ATC: G03GA04

El principio activo de Fostipur Kites una hormona foliculostimulante (FSH) altamente purificada, obtenida de la gonadotropina menopáusica humana (HMG). El principal efecto de una inyección de FSH es el desarrollo y maduración de los folículos de De Graaf.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección subcutánea de 300 UI de Fostipur Kit, C_{max} es $5,74 \pm 0,95$ UI/l y T_{max} es $21,33 \pm 9,18$ horas. $AUC_{0-\infty}$ es $541,22 \pm 113,83$ UI/l x hora, lo cual es aproximadamente el doble de lo descrito en la literatura después de la administración intramuscular de 150 UI de FSH: $258,6 \pm 47,9$ mUI/ml x hora (concentraciones plasmáticas de FSH medidas por RIA).

La semivida de eliminación es aproximadamente de unas 50 h.

Tras la inyección intramuscular, la literatura informa que la biodisponibilidad de FSH es aproximadamente del 70%.

La farmacocinética de FSH en pacientes con empeoramiento hepático o renal no ha sido investigada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ningún dato clínico revela un peligro especial para los humanos basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, con FSH recombinante.

El test de Ames no mostró ninguna actividad mutagénica de FSH.

No se ha realizado ningún estudio de carcinogenicidad.

En un estudio de fertilidad, las dosis altas de FSH recombinante ejercieron marcados efectos farmacológicos en el ovario y otros órganos genitales afectando a la fertilidad e incrementando la mortalidad embrionofetal en la rata y en el conejo.

En un estudio realizado en conejos, la administración subcutánea de Fostipur Kit fue bien tolerada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo: lactosa monohidrato

Disolvente: cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la reconstitución, se recomienda su uso inmediato.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C. Conservar el vial y jeringa precargada de disolvente en el embalaje exterior, para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Un vial con polvo (vidrio tipo I), con un tapón (goma de bromobutilo), un sello (aluminio) y una tapa flip-off (plástico) + 1 ml de disolvente en una jeringa precargada (vidrio tipo I siliconado), equipada con un dispositivo de retención, con un émbolo con tope (clorobutilo siliconado) y cerrada con un tapón en la punta (isopreno y bromobutilo) + 1 aguja para realizar la reconstitución y 1 aguja para la inyección subcutánea. Estos cuatro elementos se hallan envasados en un blister (PVC); envases de 1, 5 y 10 estuches. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución debe prepararse, inmediatamente antes de inyectarse.

Cada vial es para un sólo uso. El medicamento debe reconstituirse bajo condiciones asépticas.

Fostipur Kit debe reconstituirse con el disolvente proporcionado con el envase.

Debe prepararse una superficie limpia y deben lavarse las manos antes de la reconstitución de la solución.

Colocar los siguientes artículos en una superficie limpia:

- dos algodones con alcohol (no suministrado)
- un vial que contiene el polvo de Fostipur Kit
- una jeringa precargada con el disolvente
- una aguja para preparar la inyección
- una aguja fina para la inyección subcutánea

Tanto la vía de administración intramuscular como la subcutánea son posibles. Si se prefiere la vía intramuscular deben recetarse las agujas apropiadas.

Reconstitución de la solución inyectable utilizando 1 vial de polvo

Preparar la solución inyectable:

1. Retirar el tapón de la jeringa precargada, añadir la aguja (aguja larga) para la reconstitución a la jeringa.
2. Retirar la tapa de plástico coloreado del vial que contiene el polvo, empujando suavemente hacia arriba. Desinfectar la parte superior del tapón de goma frotando con un algodón empapado en alcohol y dejarlo secar.
3. Coger la jeringa, retirar el protector de la aguja e inyectar lentamente el disolvente en el vial de polvo por el centro de la parte superior del tapón de goma. Presionar el émbolo firmemente hacia abajo para vaciar toda la solución sobre el polvo. No agitar, aunque mover suavemente el vial entre

las manos hasta que el polvo se haya disuelto completamente, intentando evitar que se forme espuma.

4. Una vez se ha disuelto el polvo (lo que generalmente ocurre de inmediato), introducir lentamente la solución en la jeringa:
 - Con la aguja todavía insertada, colocar el vial boca abajo.
 - Asegurarse de que la punta de la aguja está en contacto con el líquido.
 - Empujar el émbolo suavemente para cargar toda la solución en la jeringa.
 - Comprobar que la solución reconstituida es transparente e incolora.

Preparación de dosis superiores, utilizando más de 1 vial de polvo

Cuando se reconstituye más de 1 vial de Fostipur Kit, al finalizar el paso 4 descrito anteriormente, introducir el contenido reconstituido del primer vial otra vez a la jeringa e inyectarlo lentamente en un segundo vial. Repetir los pasos 2 a 4, para el segundo y posteriores viales, hasta que se disuelva el contenido del número requerido de viales equivalente a la dosis prescrita (dentro del límite de la dosis máxima total de 450 UI, correspondiente a un máximo de 6 viales de Fostipur Kit 75 UI – 3 viales de Fostipur Kit 150 UI o 2 viales de Fostipur Kit 225 UI).

La solución debe ser transparente e incolora.

Cualquier producto no usado o material de desecho debe eliminarse según los requisitos locales (al finalizar la inyección, todas las agujas y jeringas vacías deben eliminarse en un contenedor apropiado).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi (Italia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fostipur Kit 75 UI/ml, polvo y disolvente para solución inyectable: N° Reg. 75.588
Fostipur Kit 150 UI/ml, polvo y disolvente para solución inyectable: N° Reg. 75.590

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

6 de Marzo de 2012 / 28 de marzo de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>