

PUREGON®

Foliotropina beta 300 UI/0,36 ml – 600 UI/0,72 ml

Solución inyectable - Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Exclusivamente diseñado para ser utilizado en combinación con la lapicera Puregon Pen®

COMPOSICIÓN

PUREGON 300 UI/0,36 ml: cada cartucho contiene: Hormona Foliculo estimulante (FSH) Foliotropina beta como sustancia activa a una concentración de 833 UI/ml de solución acuosa.

Un cartucho contiene 350 UI de actividad FSH/0,42 ml. Contenido neto 300 UI. Excipientes: Sacarosa, 21,0 mg; Citrato de sodio, 6,17 mg; Polisorbato 20, 0,084 mg; Alcohol bencilico, 4,2 mg; L-Metionina, 0,21 mg; Acido Clorhídrico 0,1N y/o Hidróxido de sodio 0,1 N para ajuste de pH, Agua para inyección, c.s.p 0,42 ml.

PUREGON 600 UI/0,72 ml: cada cartucho contiene: Hormona Foliculo estimulante (FSH) Foliotropina beta como sustancia activa a una concentración de 833 UI/ml de solución acuosa.

Un cartucho contiene 650 UI de actividad FSH/0,78 ml. Contenido neto 600 UI. Excipientes: Sacarosa, 39,0 mg; Citrato de sodio, 11,5 mg; Polisorbato 20, 0,156 mg; Alcohol bencilico, 7,8 mg; L-Metionina, 0,39 mg; Acido Clorhídrico 0,1N y/o Hidróxido de sodio 0,1 N para ajuste de pH, Agua para inyección, c.s.p 0,78 ml.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Mujer

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

- Anovulación (incluida la enfermedad ovárica poliquística, EOPQ) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomefeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción asistida [por ej. fertilización in Vitro / transferencia de embriones (FV/TE), transferencia intratubaria de gametos (GIFT) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICS)],

Hombre

- Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con PUREGON deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.

La primera inyección de PUREGON deberá ser aplicada bajo directa supervisión médica.

Cuando se utiliza la lapicera para inyección, se deberá tener en cuenta que la lapicera es un dispositivo de precisión que administra la dosis exacta programada. Se demostró que, en promedio, la cantidad de FSH administrada con la lapicera es un 18% mayor que la administrada con una jeringa convencional. Esto puede ser particularmente importante cuando se cambia entre la lapicera para inyección y la jeringa convencional en un ciclo de tratamiento. En especial, cuando se cambia de una jeringa a una lapicera, pueden ser necesarios pequeños ajustes de la dosis para evitar la administración de una dosis demasiado elevada.

Posología

Dosis en mujeres

Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere la evaluación por ecografía. Del mismo modo puede ser útil la determinación de los niveles de estradiol.

En estudios clínicos comparativos con PUREGON y FSH urinaria se demostró que PUREGON es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones preovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de PUREGON que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con PUREGON se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

- Anovulación*

Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de PUREGÓN. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo. Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones preovulatorias. Las condiciones preovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ecográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de PUREGON y se puede iniciar la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria.

Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos preovulatorios de más de 14 mm conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hCG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

- Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida.*

Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100 - 225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado. PUREGON puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH. Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de PUREGON para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante ecografía y también puede ser útil la medición de los niveles plasmáticos de estradiol. Cuando la ecografía indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16 - 20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol [niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro], la fase final de maduración de los folículos se induce mediante la administración de hCG. La recuperación de los ovocitos se realiza 3- 5 horas después.

Dosis en el hombre

PUREGON deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferentemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hCG.

El tratamiento deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermátogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda realizar una espermograma 4 a 6 meses después de comenzado el tratamiento. Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermátogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

Modo de administración

PUREGON solución inyectable en cartuchos fue desarrollada para ser utilizada en la Lapicera PUREGON y deberá ser administrada por vía subcutánea. El sitio de inyección subcutánea deberá ser alternado para prevenir la lipotrofia.

Al utilizar la lapicera para inyección, la administración de PUREGON puede ser realizada por el paciente o su pareja, siempre que el médico proporcione las instrucciones apropiadas. La autoadministración de PUREGON sólo deberá ser realizada por pacientes bien motivados, adecuadamente entrenados y con acceso a asesoramiento de expertos.

Instrucciones de uso y manipulación

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

PUREGON solución inyectable en cartuchos está diseñada para ser utilizada junto con la Lapicera PUREGON. Se deben seguir cuidadosamente las instrucciones de uso de

la lapicera.

Las burbujas de aire deben ser eliminadas del cartucho antes de la inyección (ver las instrucciones de uso de la lapicera).

Una vez perforada la membrana de goma del cartucho con una aguja, el producto puede guardarse en heladera entre 2°C y 8°C durante 28 días como máximo.

Los cartuchos vacíos no deben ser recargados.

Los cartuchos de PUREGON no son aptos para mezclar cualquier otra droga en los maquinaria.

Desechar las agujas usadas inmediatamente después de la inyección.

Todo resto de producto no utilizado o material de desecho deberá ser desechado de acuerdo con los requisitos locales.

CONTRAINDICACIONES

Hombres y mujeres:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Tumores de ovario, mama, útero, testículos, glándula hipofisaria o hipotálamo.
- Insuficiencia testicular primaria.
- Insuficiencia ovárica primaria.

Adicionalmente para mujeres:

- Embarazo.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Quistes ováricos o agrandamiento de los ovarios, no relacionados con enfermedad ovárica poliquística (EOPQ).
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Márfomas uterinos incompatibles con el embarazo.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

- PUREGON puede contener trazas de estreptomicina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden causar reacciones de hipersensibilidad en personas sensibles.
- Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar apropiadamente la infertilidad de la pareja. Particularmente, se debe evaluar por hipotirodismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, e instaurar el tratamiento específico

En mujeres

- El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es un cuadro clínico distinto del agrandamiento ovárico sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve a moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento leve a moderado de los ovarios y quistes ováricos. El SHO severo puede ser mortal. Los signos y síntomas de SHO severo son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anomalías de las hematólogicas y aumento de peso. En raros casos, puede ocurrir tromboembolismo arterial o venoso asociado con SHO. También se han reportado alteraciones transitorias de la función hepática que sugieren disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia hepática asociados con SHO. El SHO puede ser causado por la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El SHO temprano ocurre generalmente dentro de los 10 días de administrada la hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotropínica. La SHO tardía ocurre luego de los 10 días de administrada la hCG como consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar SHO, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas luego de la administración de la hCG. Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una respuesta ovárica excesiva deben ser especialmente propensas a desarrollar SHO durante o a continuación del tratamiento con Puregon. Se recomienda la observación de cerca en busca de signos y síntomas de SHO para las mujeres en su primer ciclo de estimulación de las cuales sólo se conoce parcialmente los factores de riesgo.

Para reducir el riesgo de SHO, se debe realizar la evaluación ecográfica del desarrollo folicular de forma previa al tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. También puede ser útil la determinación del estradiol sérico. Existe un riesgo aumentado de desarrollar SHO con 18 o más folículos de 11 o más milímetros de diámetro. Se aconseja abstenerse de administrar h CG cuando hay más de 30 folículos en total. Dependiendo de la respuesta ovárica, se deben considerar las siguientes medidas a fin de reducir el riesgo de SHO:

- Realizar la estimulación con gonadotrofinas por un máximo de 3 días;
- Suspender la hCG y cancelar el ciclo de tratamiento;
- Administrar una dosis inferior a 10,000 UI de hCG urinaria para la activación de la maduración final (por ejemplo 5,000 UI de hCG urinaria o 250 microgramos de rhCG [que equivale aproximadamente a 6.500 UI de hCG urinaria])
- Cancelar la transferencia embrionaria y criopreservar los embriones
- Evitar l administración de hCG para apoyar la fase lútea

Si se desarrolla SHO se debe implementar y seguir las medidas estándar apropiadas

- Ha sido reportada torsión ovárica después del tratamiento con gonadotrofinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica puede estar asociada con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugía de abdomen previo, historia pasada de torsión ovárica, quistes ováricos y ovarios poliquísticos actuales o previos. Daño en los ovarios debido a reducción en el suministro de sangre puede ser limitado mediante un diagnóstico temprano e inmediata detorsión.
- Se han reportado eventos tromboembólicos, asociados o no asociados con SHO a continuación del tratamiento con gonadotrofinas, incluyendo Puregon. Trombosis intravascular, la cual puede estar originada en arterias o venas, puede resultar en la reducción del flujo sanguíneo a órganos vitales o a las extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para eventos tromboembólicos, como antecedentes personales o familiares, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotrofinas, incluyendo Puregon, puede aumentar aún más el riesgo. En estas mujeres es necesario considerar los beneficios del tratamiento de gonadotrofinas, incluyendo Puregon frente a los riesgos. Sin embargo, se deberá observar que el embarazo en si conlleva un aumento del riesgo de trombosis.
- Con todos los tratamientos gonadotrópicos, incluyendo Puregon se han reportado embarazos y partos múltiples. La gestación múltiple, especialmente la de alto orden, conlleva mayor riesgo de resultados adversos maternos (complicaciones del embarazo y del parto) y perinatales (bajo peso al nacer). El monitoreo del desarrollo folicular por ultrasonografía transvaginal en mujeres anovulatorias bajo tratamiento de inducción de la ovulación es importante para minimizar los riesgos de embarazo múltiple. También puede ser de utilidad la determinación del estradiol sérico. Se deberá asesorar a las padres acerca de los riesgos potenciales de los nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

En mujeres bajo tratamiento de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está mayormente relacionado con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza en ciclos de inducción de ovulación, el ajuste apropiado de la FSH puede prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

- La primera inyección de PUREGON deberá ser aplicada bajo supervisión médica directa.
- Debido a que las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, tienen aumentada la incidencia de embarazos ectópicos. Por lo tanto, la confirmación temprana de que un embarazo es intrauterino a través de la ecografía es importante.
- La incidencia de malformaciones congénitas puede ser ligeramente mayor que la observada después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente más elevada está relacionada con diferencias en las características de los progenitores (por ej., edad de la madre, características del semen) y a la mayor incidencia de gestaciones múltiples después del uso de TRA. No existen indicios de que el uso de gonadotropinas durante el uso de TRA esté asociado con mayor riesgo de malformaciones congénitas.
- Ha habido reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se sometieron a múltiples tratamientos para la infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotrofinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.
- Antes de comenzar el tratamiento con Puregon, se deben evaluar condiciones médicas que están contraindicadas con el embarazo. En hombres:
- Los niveles elevados de FSH endógena en hombres indican insuficiencia testicular primaria. Dichos pacientes no responden al tratamiento con PUREGON/hCG.
- En hombres, se recomienda realizar un espermograma 4 a 6 meses después de comenzar el tratamiento para evaluar la respuesta.

Embarazo

El uso de PUREGON durante el embarazo está contraindicado.

En el caso de exposición inadvertida durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico de la FSH recombinante.

Lactancia

No hay información disponible de estudios clínicos en humanos o animales sobre la excreción de Foliotropina beta en la leche. Es poco probable que la Foliotropina beta sea excretada en la leche humana debido a su alto peso molecular. Si la Foliotropina fuese excretada en la leche humana se degradaría en el tracto gastrointestinal del niño. La Foliotropina beta puede afectar la producción de leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción
El uso concomitante de PUREGON y citrato de clomefeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de PUREGON para lograr una respuesta folicular adecuada.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Interferencias con pruebas de laboratorio: No se conocen.

REACCIONES ADVERSAS

El uso clínico de PUREGON por vía intramuscular o subcutánea puede producir reacciones locales en el sitio de inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son de naturaleza leve y transitoria. Muy rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad generalizadas (aproximadamente en el 0,2% de todos los pacientes tratados con PUREGON).

Tratamiento en mujeres

En aproximadamente 4% de las mujeres tratadas con PUREGON en los estudios clínicos, se han informado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). En los estudios clínicos se han observado otros efectos no deseados relacionados con este síndrome. Estos incluyen dolor pélvico y/o congestión pélvica, dolor y/o distensión abdominal, síntomas mamarios y aumento del tamaño de los ovarios.

La tabla siguiente lista las reacciones adversas con PUREGON reportadas en estudios clínicos en mujeres, de acuerdo con la clase de sistema de órganos y frecuencia; común (≥ 1/100, < 1/10), poco común (≥ 1/1000, < 1/100)

Clase de sistema de órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza
Trastornos Gastrointestinales		Distensión abdominal
		Dolor abdominal
	Poco común	Molessia abdominal
		Constipación
		Diarrea
		Náuseas
Trastornos del Sistema Reproductivo y mamas	Común	SHO
		Dolor pélvico
	Poco común	Molessias en las mamas ⁽¹⁾
		Metrorragia
		Quiste ovárico
		Agrandamiento ovárico
		Torsión ovárica
		Agrandamiento uterino
		Hemorragia vaginal
Trastornos Generales y condiciones del sitio de aplicación	Común	Reacción en el sitio de inyección ⁽²⁾
	Poco común	Reacción de hipersensibilidad generalizada ⁽³⁾

(1). Molessias en las mamas incluye sensibilidad, dolor y/o congestión y dolor en el pezón.

(2). Reacciones locales en el sitio de inyección incluye: moretones, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón.

(3). Reacción de hipersensibilidad generalizada incluye eritema, urticaria, rash y prurito.

Adicionalmente, embarazo ectópico, aborto espontáneo y embarazos múltiples han sido reportados.

Estos son considerados relacionados con procedimientos TRA o embarazo posterior.

Tratamiento en hombres

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas registradas en un estudio clínico (30 pacientes dosados), de acuerdo con la clase de sistema de órganos y frecuencia, común (≥ 1/100, < 1/10).

Clase de sistema de órgano	Frecuencia ⁽¹⁾	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza
Trastomos de Piel y Tejido subcutáneo	Común	Acné
		Rash
Trastornos del Sistema Reproductivo y mamas	Común	Quiste epididimario
		Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación	Común	Induración en el sitio de inyección

⁽¹⁾. Las reacciones adversas que se presentan sólo una vez se muestran como común porque un solo informe aumenta la frecuencia superior al 1%.

Experiencia post-comercialización:

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización fueron consistentes con aquellas reportadas en los estudios clínicos.

En mujeres

En raros casos, tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento PUREGON/hCG como con otras gonadotrofinas.

PRESENTACIÓN

Las cajas de PUREGON solución inyectable contienen 1 cartucho de Foliotropina beta y 6 o 7 agujas para ser utilizadas en la Lapicera PUREGON.

Los cartuchos contienen 833 UI de actividad de FSH por ml de solución acuosa. Los cartuchos con una dosis neta de 300 UI contienen un mínimo de 400 UI en 0,480 ml y los de 600 UI contienen un mínimo de 700 UI en 0,840 ml.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO y CONSERVACIÓN

Conservación en farmacias y droguerías: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). NO CONGELAR

Conservación por la paciente: Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). NO CONGELAR.

El paciente también podrá conservar PUREGON a temperatura ambiente de 25°C o menos, por un período único de no más de 3 meses. Conservar el envase dentro de su caja.

Una vez perforada la membrana de goma del cartucho con una aguja, el producto puede guardarse en heladera entre 2°C y 8°C durante 28 días como máximo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.861.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AEZ), Vicente Lopez, Prov. de Buenos Aires.

Tel.: 6090-7200. **www.msd.com.ar**
Directora Técnica: Cristina B. Wieve, Farmacéutica.

Para obtener mayor información sobre el producto, comunicarse al teléfono: (011) 6090-7578.

S-CCDS-MK8328-SOI-082013a

Última revisión ANMAT: Nov/14