



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8021

BUENOS AIRES, 27 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-47-18619-13-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y.C. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PUREGON/ FOLITROPINA beta ( Correspondiente a FSH recombinante), Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 45861.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que a fojas 280 a 281 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº

8021

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.yC. los prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada PUREGON/ FOLITROPINA beta ( Correspondiente a FSH recombinante), Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 45861, cuyos textos obran a fojas Prospectos: 169 a 177, 184 a 182 y 199 a 207; 214 a 223, 230 a 239 y 246 a 255 e Información para pacientes: 178 a 183, 193 a 198 y 208 a 213; 224 a 229, 240 a 245 y 256 a 261; desglosándose los correspondientes a fojas 169 a 177 y 214 a 223 para prospectos y 178 a 183 y 224 a 229 para información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45861, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-18619-13-0

DISPOSICION Nº

8021

- 2 -

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO**  
**Puregon solución inyectable**  
**Folitropina beta**

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aun cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información de la parte superior del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Puregon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Puregon
3. Cómo usar Puregon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Puregon
6. 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 humana. 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 inducir la producción espermática disminuida

**2. ANTES DE USAR PUREGON**

**No use Puregon**

- Si:**
- es alérgico (hipersensible) a folitropina beta o a cualquiera de los demás componentes de Puregon (ver lista de componentes en la sección 6: Información adicional)
  - tiene un tumor en el ovario, en la mama, en el útero, en los testículos o en el cerebro (glándula pituitaria o hipotálamo)
  - Esta o cree estar embarazada
  - 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 miomas en la matriz que hacen imposible un embarazo normal

Schering Plough S.A.  
 José Nerone  
 Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
 CECILIA B. ZELADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL N° 13 491



- es un hombre, infértil a causa de una enfermedad llamada insuficiencia testicular primaria.

### Tenga especial cuidado con Puregon

Informe a su médico si

- ha tenido una reacción alérgica a determinados antibióticos (neomicina y/o a la estreptomicina).
- Tiene problemas pituitarios o hipotalámicos no controlados
- Tiene glándula tiroidea subactiva
- Tiene glándula adrenal que no funciona apropiadamente (insuficiencia adenocortical)
- Tiene niveles altos de prolactina en sangre (hiperprolactinemia)
- Tiene cualquier otra enfermedad (por ejemplo; diabetes, enfermedad cardíaca o cualquier otra enfermedad crónica)

*Si es usted mujer:*

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, y se tomarán muestras de sangre u orina. Esto es muy importante, porque una dosis excesiva de FSH puede conducir a complicaciones raras pero graves, en las que los ovarios sufren una hiperestimulación y los folículos se hacen más grandes de lo normal. Esta enfermedad se denomina síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En casos raros, la SHO puede ser fatal. SHO causa un aumento repentino de los fluidos y puede causar la formación de coágulos. Informe inmediatamente a su médico si nota hinchazón intensa del abdomen, náuseas, vómitos, aumento repentino de peso debido al incremento de líquido, diarrea, disminución del volumen urinario o problemas para respirar (ver también sección 4, Posibles efectos adversos). El monitoreo de la respuesta al tratamiento 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.

**Torsión ovárica:** Ha ocurrido torsión ovárica luego del tratamiento con gonadotrofinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica es el torcimiento de un ovario. La torsión ovárica puede causar la interrupción del flujo sanguíneo al ovario.

Antes de tomar este medicamento, es importante que le informe a su médico si usted:

- Ya ha tenido SHO
- Esta o cree estar embarazada
- Ha tenido cirugía de estómago (abdominal)
- Ha tenido una torsión ovárica
- Ha tenido o tiene quistes ováricos

El tratamiento con Puregon (como el embarazo en sí mismo) puede aumentar la posibilidad de padecer trombosis. La trombosis es la formación de un coágulo en un vaso sanguíneo.

Los coágulos pueden conducir a problemas como:

- Bloqueo de los pulmones (embolia pulmonar)
- ACV
- Infarto
- Problemas en vasos sanguíneos (tromboflebitis)
- Falta de flujo sanguíneo (trombosis venosa profunda) que puede resultar en pérdida de un brazo o una 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.

Luego del tratamiento con gonadotrofinas, existe una posibilidad aumentada de embarazo múltiple, aun cuando un solo embrión haya sido transferido al útero. Los embarazos múltiples traen un riesgo tanto para la madre como para los bebés al momento del nacimiento. Además, los embarazos múltiples y las características del paciente bajo tratamiento de fertilidad (edad, características del esperma, antecedentes genéticos de ambos padres) pueden estar asociados con un aumento del riesgo de defectos de nacimiento.

Hay un leve aumento del riesgo de embarazo fuera del útero (embarazo ectópico). Por lo tanto, su médico debe realizar un estudio temprano para excluir esta posibilidad de embarazo fuera del útero.



Ha habido reportes de tumores ováricos o del sistema reproductivo en mujeres que se sometieron a tratamiento de fertilidad. Se desconoce si los medicamentos para el tratamiento de la fertilidad aumentan el riesgo de estos tumores.

#### Otros problemas médicos

De forma adicional, antes de comenzar el tratamiento, informe a su médico si:

- Le han informado que el embarazo podría ser riesgoso para Usted.

#### *Si es usted varón:*

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.

#### Uso de otros medicamentos

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.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### Embarazo y lactancia

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

Si está dando el pecho, consulte a su médico antes de usar Puregon.

#### Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos en la conducción y uso de máquinas.

#### Información importante sobre algunos de los componentes de Puregon

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

### 3. CÓMO USAR PUREGON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Puregon indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

#### 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 sangre u orina.

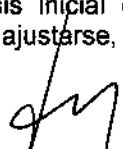
- *Mujeres que no ovulan*


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 gonadotrofina 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.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

8021



Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

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 debiera**

Informe a su médico.

Una dosis demasiado alta de Puregon puede causar estimulación excesiva de los ovarios, 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 de 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.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

*Si es usted mujer:*

Una complicación de la FSH es la hiperestimulación de los ovarios. La hiperestimulación ovárica puede desencadenar una enfermedad llamada Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), la que puede ser una enfermedad muy seria. El riesgo puede reducirse la posibilidad de que se produzca controlando cuidadosamente el efecto de Puregon durante el tratamiento. Su médico se encargará de ello. 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 (lo que puede causar un aumento súbito del peso), coágulos en el sistema circulatorio y aumento de peso.

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.

**Reacciones adversas frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)**

- 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 (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)**

- Molestias en las mamas (incluyendo dolor al tocarlas).
- Diarrea, estreñimiento y molestias en el estómago

**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**



Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

- 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** (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- Coágulos (esto también puede producirse independientemente de que ocurra una sobreestimulación no deseada de los ovarios, ver sección 2, Tenga especial cuidado con Puregon)

También se ha reportado el embarazo fuera del útero (embarazo ectópico), el aborto o el embarazo múltiple. Estos efectos adversos no se consideran relacionados con Puregon, pero sí con la Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) o con el embarazo subsecuente.

*Si es usted varón:*

**Reacciones adversas frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**5. CONSERVACIÓN DE PUREGON**

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

**Almacenamiento por el farmacéutico**

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

**Almacenamiento por el paciente**

Tiene dos opciones:

1. Conservar entre 2°C - 8°C (en heladera). 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 heladera.

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 vencimiento.

Desechar las agujas usadas inmediatamente después de la inyección.

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

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición de Puregon**

Cada cartucho contiene el principio activo folitropina beta, una hormona conocida como hormona estimulante del folículo (FSH).

Los demás componentes son sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20 y alcohol bencilico en agua para inyección. El pH puede haberse ajustado con hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Schering-Plough S.A.  
José Norone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

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.

E.M.A.M.S.: Cert N° 45.861.


Elaborado en: **Vetter Pharma, Fertigung GMBH & Co. KG**, Schützenstrasse 99/101, D-88212 Ravensburg, Alemania.


Importado y comercializado por: **Schering Plough S.A.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente Lopez, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

S-CCDS-MK8328-SOi-082013a

Última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A**  
**CECILIA B ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TECNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**



Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

**PUREGON 300 UI/ 0,36 ml y 600 UI/ 0,72 ml**

**FSH-Recombinante**

**Folitropina beta**

**Solución inyectable en cartuchos - Vía subcutánea**

**Exclusivamente diseñado para ser utilizado en combinación con PUREGON Pen®**

**Industria Alemana**

**Venta bajo receta**



### **COMPOSICION**

#### **PUREGON 300 UI/ 0,36 ml**

Cada cartucho contiene: Hormona Folículo estimulante (FSH) Folitropina 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 bencílico, 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 Folículo estimulante (FSH) Folitropina 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 bencílico, 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.

### **ACCION TERAPEUTICA**

PUREGON solución inyectable en cartuchos contiene la sustancia activa Folitropina beta (Hormona Folículo estimulante –FSH– recombinante) producida por ingeniería genética a partir de una línea celular de Ovario de Hámster Chino (CHO) en una concentración de 833 UI/mL de solución acuosa. Esta concentración corresponde a 83,3 microgramos de proteína/mL (la bioactividad específica in vivo equivale aproximadamente a 10 000 UI FSH /mg proteína). Un cartucho contiene una dosis total neta de 300 UI y 600 UI.

### **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 clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción asistida [por ej. fertilización in Vitro /transferencia de embriones (FVI/TE), transferencia intratubaria de gametos (GIFT) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)].

#### *Hombre*

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING- PLOUGH S.A**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TECNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13.497**

Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

• Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

0



## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico: gonadotropinas; código ATC: G03G A06.

PUREGON contiene FSH recombinante, producida por tecnología de ADN recombinante, utilizando una línea celular de ovario de hámster chino transfectada con genes de las subunidades de FSH humana. La secuencia primaria de aminoácidos es idéntica a la de la FSH humana natural. Se sabe que existen pequeñas diferencias en la estructura de la cadena de carbohidratos.

La FSH es indispensable en el crecimiento y la maduración folicular normal, y la producción de esteroides gonadales. En la mujer, el nivel de FSH es crítico para el comienzo y la duración del desarrollo folicular y, por consiguiente, para el momento y la cantidad de folículos que alcanzan la madurez. Por lo tanto, PUREGON puede ser utilizado para estimular el desarrollo folicular y la producción de esteroides en determinados casos de alteración de la función gonadal. Además, PUREGON puede ser utilizado para promover el desarrollo folicular múltiple en programas de reproducción asistida [por ej. Fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intratubaria de gametos (GIFT) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)]. En general, a continuación del tratamiento con PUREGON se administra hCG para inducir la fase final de la maduración de los folículos, la reanudación de la meiosis y la ruptura del folículo.

### **Farmacocinética**

La FSH recombinante es muy similar a la FSH humana urinaria desde el punto de vista bioquímico y se distribuye, metaboliza y excreta de la misma manera.

Después de la administración intramuscular o subcutánea de PUREGON, se alcanzan concentraciones máximas de FSH aproximadamente dentro de las 12 horas. Después de la administración intramuscular de PUREGON, las concentraciones máximas de FSH son más altas y se alcanzan de forma más temprana en el hombre comparado con la mujer.

Debido a la liberación sostenida desde el sitio de inyección y la vida media de eliminación de alrededor de 40 horas (que oscila de 12 a 70 horas), los niveles de FSH se mantienen elevados durante 24 - 48 horas.

Debido a la vida media de eliminación relativamente prolongada, la administración repetida de la misma dosis producirá concentraciones plasmáticas de FSH que son aproximadamente 1,5 - 2,5 veces superiores a las observadas después de una sola administración. Este aumento permite alcanzar las concentraciones terapéuticas de FSH.

No existen diferencias farmacocinéticas significativas entre la administración intramuscular y subcutánea de PUREGON. Ambas vías de administración tienen una biodisponibilidad absoluta aproximada del 77%.

### **Datos preclínicos de seguridad**

La administración de PUREGON en dosis únicas a ratas no indujo efectos toxicológicamente significativos. En estudios de dosis repetidas realizados en ratas (dos semanas) y perros (13 semanas) con dosis de hasta 100 veces la dosis máxima en humanos, PUREGON no indujo efectos toxicológicamente significativos. PUREGON no tuvo potencial mutagénico en la prueba de Ames ni en la prueba de aberración cromosómica in vitro realizada con linfocitos humanos.

Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



## **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 PUREGON. 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 inducir 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.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto



8021

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 34 - 35 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 espermatogénesis. 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 espermatogénesis 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 lipoatrofia. 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.

Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13.491



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

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.
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.


### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

- PUREGON puede contener trazas de estreptomina 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 hipotiroidismo, 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, anormalidades hematológicas 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 gonadotrofina 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.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



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 hCG 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 la 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 asociado con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugía de abdomen previa, 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 sí 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 los padres acerca de los riesgos potenciales de los nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

220 5 j



Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

En mujeres bajo tratamiento de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está mayormente relacionado con el número de embriones trasferidos. 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 gonadotropinas 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 Folitropina beta en la leche. Es poco probable que la Folitropina beta sea excretada en la leche humana debido a su alto peso molecular. Si la Folitropina fuese excretada en la leche humana se degradaría en el tracto gastrointestinal del niño. La Folitropina beta puede afectar la producción de leche.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria**

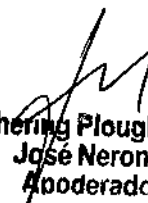
No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

El uso concomitante de PUREGON y citrato de clomifeno 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.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Aprobado

  
SCHERING-PLOUGH S.A  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

**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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Clase de sistema de órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza
Trastornos Gastrointestinales	Común	Distensión abdominal
		Dolor abdominal
	Poco común	Molestia abdominal
		Constipación
		Diarrea
	Nauseas	
Trastornos del Sistema Reproductivo y mamas	Común	SHO
		Dolor pélvico
	Poco común	Molestias en las mamas <sup>(1)</sup>
		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 <sup>(2)</sup>
	Poco común	Reacción de hipersensibilidad generalizada <sup>(3)</sup>





- (1). Molestias 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Clase de sistema de órgano	Frecuencia <sup>(1)</sup>	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza
Trastornos 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

<sup>(1)</sup>. 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.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existen datos disponibles sobre toxicidad aguda de PUREGON en humanos, pero en estudios realizados en animales se ha demostrado que la toxicidad aguda de PUREGON y de preparados de gonadotropinas urinarias es muy baja. Una dosis demasiado elevada de FSH puede producir hiperestimulación de los ovarios (ver Hiperestimulación ovárica no deseada)


Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A.Posadas, Tel: (011) 4654-6648/4658/7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones

**PRESENTACIÓN**

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**



3021

• Puregon 300 UI/0,36 mL- 600 UI/0,72 mL Proyecto de prospecto

Las cajas de PUREGON solución inyectable contienen 1 cartucho de Folitropina 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.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.**

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

Elaborado en **Vetter Pharma, Fertigung GMBH & Co. KG**, Schützenstrasse 99/101, D-88212 Ravensburg, Alemania.


Importado y comercializado por **Schering Plough S.A.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),


Vicente Lopez, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

S-CCDS-MK8328-SOi-082013a

Última revisión ANMAT:   /  /  

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**

**PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO**  
**Puregon solución inyectable**  
**folitropina beta**

8021



Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aun cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información de la parte superior del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Puregon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Puregon
3. Cómo usar Puregon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Puregon
6. 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 humana. 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 espermatozoides.

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 inducir la producción espermática disminuida.

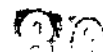
**2. ANTES DE USAR PUREGON**

**No use Puregon**

- Si:
- es alérgico (hipersensible) a folitropina beta o a cualquiera de los demás componentes de Puregon (ver lista de componentes en la sección 6: Información adicional)
  - tiene un tumor en el ovario, en la mama, en el útero, en los testículos o en el cerebro (glándula pituitaria o hipotálamo)
  - Esta o cree estar embarazada
  - tiene un sangrado vaginal abundante o irregular por causas desconocidas
  - sus ovarios no funcionan a causa de una enfermedad llamada insuficiencia ovárica primaria

  
**Schering-Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**



- 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 miomas en la matriz que hacen imposible un embarazo normal
- es un hombre, infértil a causa de una enfermedad llamada insuficiencia testicular primaria.

### Tenga especial cuidado con Puregon

Informe a su médico si

- ha tenido una reacción alérgica a determinados antibióticos (neomicina y/o a la estreptomina).
- Tiene problemas pituitarios o hipotalámicos no controlados
- Tiene glándula tiroides subactiva
- Tiene glándula adrenal que no funciona apropiadamente (insuficiencia adenocortical)
- Tiene niveles altos de prolactina en sangre (hiperprolactinemia)
- Tiene cualquier otra enfermedad (por ejemplo; diabetes, enfermedad cardíaca o cualquier otra enfermedad crónica)

*Si es usted mujer:*

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, y se tomarán muestras de sangre u orina. Esto es muy importante, porque una dosis excesiva de FSH puede conducir a complicaciones raras pero graves, en las que los ovarios sufren una hiperestimulación y los folículos se hacen más grandes de lo normal. Esta enfermedad se denomina síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En casos raros, la SHO puede ser fatal. SHO causa un aumento repentino de los fluidos y puede causar la formación de coágulos. Informe inmediatamente a su médico si nota hinchazón intensa del abdomen, náuseas, vómitos, aumento repentino de peso debido al incremento de líquido, diarrea, disminución del volumen urinario o problemas para respirar (ver también sección 4, Posibles efectos adversos). El monitoreo de la respuesta al tratamiento 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.

**Torsión ovárica:** Ha ocurrido torsión ovárica luego del tratamiento con gonadotrofinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica es el torcimiento de un ovario. La torsión ovárica puede causar la interrupción del flujo sanguíneo al ovario.

Antes de tomar este medicamento, es importante que le informe a su médico si usted:

- Ya ha tenido SHO
- Esta o cree estar embarazada
- Ha tenido cirugía de estómago (abdominal)
- Ha tenido una torsión ovárica
- Ha tenido o tiene quistes ováricos

El tratamiento con Puregon (como el embarazo en sí mismo) puede aumentar la posibilidad de padecer trombosis. La trombosis es la formación de un coágulo en un vaso sanguíneo.

Los coágulos pueden conducir a problemas como:

- Bloqueo de los pulmones (embolia pulmonar)
- ACV
- Infarto
- Problemas en vasos sanguíneos (tromboflebitis)
- Falta de flujo sanguíneo (trombosis venosa profunda) que puede resultar en pérdida de un brazo o una 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.

Luego del tratamiento con gonadotrofinas, existe una posibilidad aumentada de embarazo múltiple, aun cuando un solo embrión haya sido transferido al útero. Los embarazos múltiples traen un riesgo tanto para la madre como para



los bebés al momento del nacimiento. Además, los embarazos múltiples y las características del paciente bajo tratamiento de fertilidad (edad, características del espermatozoides, antecedentes genéticos de ambos padres) pueden estar asociados con un aumento del riesgo de defectos de nacimiento.

Hay un leve aumento del riesgo de embarazo fuera del útero (embarazo ectópico). Por lo tanto, su médico debe realizar un estudio temprano para excluir esta posibilidad de embarazo fuera del útero.

Ha habido reportes de tumores ováricos o del sistema reproductivo en mujeres que se sometieron a tratamiento de fertilidad. Se desconoce si los medicamentos para el tratamiento de la fertilidad aumentan el riesgo de estos tumores.

#### Otros problemas médicos

De forma adicional, antes de comenzar el tratamiento, informe a su médico si:

- Le han informado que el embarazo podría ser riesgoso para Usted.

#### Si es usted varón:

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.

#### Uso de otros medicamentos

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.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### Embarazo y lactancia

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

Si está dando el pecho, consulte a su médico antes de usar Puregon.

#### Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos en la conducción y uso de máquinas.

#### Información importante sobre algunos de los componentes de Puregon

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

### 3. CÓMO USAR PUREGON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Puregon indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

#### 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 sangre u orina.

- *Mujeres que no ovulan*

Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Appderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



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 inducirá 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 debiera

Informe a su médico.

Una dosis demasiado alta de Puregon puede causar estimulación excesiva de los ovarios, 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 de 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.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

*Si es usted mujer:*

Una complicación de la FSH es la hiperestimulación de los ovarios. La hiperestimulación ovárica puede desencadenar una enfermedad llamada Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), la que puede ser una enfermedad muy seria. El riesgo puede reducirse la posibilidad de que se produzca controlando cuidadosamente el efecto de Puregon durante el tratamiento. Su médico se encargará de ello. 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 (lo que puede causar un aumento súbito del peso), coágulos en el sistema circulatorio y aumento de peso.

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.

Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

**Reacciones adversas frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- 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** (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- 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** (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- Coágulos (esto también puede producirse independientemente de que ocurra una sobreestimulación no deseada de los ovarios, ver sección 2, Tenga especial cuidado con Puregon)

También se ha reportado el embarazo fuera del útero (embarazo ectópico), el aborto o el embarazo múltiple. Estos efectos adversos no se consideran relacionados con Puregon, pero sí con la Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) o con el embarazo subsecuente.

*Si es usted varón:*

**Reacciones adversas frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**5. CONSERVACIÓN DE PUREGON**

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

**Almacenamiento por el farmacéutico**

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

**Almacenamiento por el paciente**

Tiene dos opciones:


1. Conservar entre 2°C - 8°C (en heladera). 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 heladera.

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.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento  
Desechar las agujas usadas inmediatamente después de la inyección.  
No mezclar ningún otro medicamento en los cartuchos. No rellenar los cartuchos vacíos.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Puregon

Cada cartucho contiene el principio activo folitropina beta, una hormona conocida como hormona estimulante del folículo (FSH).

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.

E.M.A.M.S.: Cert N° 45.861.

Elaborado por **N.V. Organon**, Kloosterstraat 6 Oss, Holanda.


Importado y comercializado por **Schering Plough S.A.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),

Vicente Lopez, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

S-CCDS-MK8328-SOI-082013a

Última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



Puregon 50 UI

Proyecto de prospecto



**PUREGON 50 UI**  
**FSH-Recombinante**  
**Folitropina beta**

**Solución Inyectable - Vía intramuscular o subcutánea**

**Industria Holandesa**

**Venta Bajo Receta**

**COMPOSICIÓN**

**PUREGON 50 UI**

*Cada frasco ampolla contiene:* Folitropina beta correspondiente a 50 U.I. de Hormona Folículo estimulante (FSH)

*Excipientes:* Sacarosa, 25,0 mg; Citrato de Sodio, 7,35 mg; Polisorbato 20, 0,1 mg; L-Metionina, 0,25 mg; Ácido Clorhídrico 0,1 N / Hidróxido de sodio 0,1 N, c.s. para ajuste de pH, Agua para inyectable, c.s.p 0,5 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

PUREGON contiene la sustancia activa Folitropina beta (Hormona Folículo estimulante-FSH recombinante) producida por ingeniería genética a partir de una línea celular de Ovario de Hámster Chino.

**INDICACIONES**

*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 clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción asistida [por ej. fertilización *in vitro*/ transferencia de embriones (FVI/TE), transferencia intratubaria de gametos (GIFT) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)].

*Hombre*

- Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Farmacodinamia**


Grupo farmacoterapéutico: gonadotropinas; código ATC: G03G A06

PUREGON contiene FSH recombinante, producida por tecnología de ADN recombinante, utilizando una línea celular de ovario de hámster chino transfectada con genes de las subunidades de FSH humana. La secuencia primaria de aminoácidos es idéntica a la de la FSH humana natural. Se sabe que existen pequeñas diferencias en la estructura de la cadena de carbohidratos.

La FSH es indispensable en el crecimiento y la maduración folicular normal, y la producción de esteroides gonadales. En la mujer, el nivel de FSH es crítico para el comienzo y la duración del desarrollo folicular y, por consiguiente, para el momento y la cantidad de folículos que alcanzan la madurez. Por lo tanto, PUREGON puede ser utilizado para estimular el desarrollo folicular y la producción de esteroides en determinados casos de alteración de la función gonadal. Además, PUREGON puede ser utilizado para promover el desarrollo folicular múltiple en programas de reproducción asistida [por ej. fertilización *in vitro*/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intratubaria de

Página 1 de 15

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**



gametos (GIFT) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)]. En general, a continuación del tratamiento con PUREGON se administra hCG para inducir la fase final de la maduración de los folículos, la reanudación de la meiosis y la ruptura del folículo.

### Farmacocinética

Después de la administración intramuscular o subcutánea de PUREGON, se alcanzan concentraciones máximas de FSH aproximadamente dentro de las 12 horas. Después de la administración intramuscular de PUREGON, las concentraciones máximas de FSH son más altas y se alcanzan de forma más temprana en el hombre comparado con la mujer. Debido a la liberación sostenida desde el sitio de inyección y la vida media de eliminación de alrededor de 40 horas (que oscila de 12 a 70 horas), los niveles de FSH se mantienen elevados durante 24–48 horas. Debido a la vida media de eliminación relativamente prolongada, la administración repetida de la misma dosis producirá concentraciones plasmáticas de FSH que son aproximadamente 1,5–2,5 veces superiores a las observadas después de una sola administración. Este aumento permite alcanzar las concentraciones terapéuticas de FSH.

No existen diferencias farmacocinéticas significativas entre la administración intramuscular y subcutánea de PUREGON. Ambas vías de administración tienen una biodisponibilidad absoluta aproximada del 77%. La FSH recombinante es muy similar a la FSH humana urinaria desde el punto de vista bioquímico y se distribuye, metaboliza y excreta de la misma manera.

### Datos preclínicos de seguridad

La administración de PUREGON en dosis únicas a ratas no indujo efectos toxicológicamente significativos. En estudios de dosis repetidas realizados en ratas (dos semanas) y perros (13 semanas) con dosis de hasta 100 veces la dosis máxima en humanos, PUREGON no indujo efectos toxicológicamente significativos. PUREGON no tuvo potencial mutagénico en la prueba de Ames ni en la prueba de aberración cromosómica in vitro realizada con linfocitos humanos.

### 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 aplicación de PUREGON deberá ser llevada a cabo bajo directa supervisión médica.

### 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.

Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

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 PUREGON. 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 inducir 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 34–35 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.

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



El tratamiento deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejora en la espermatogénesis. 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 espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

### **Modo de administración**

Para prevenir las inyecciones dolorosas y minimizar las pérdidas en el sitio de inyección PUREGON deberá ser administrado lentamente por vía intramuscular o subcutánea. El sitio de inyección subcutánea deberá ser alternado para prevenir la lipoatrofia. Todo resto de solución no utilizada deberá ser descartado.

La inyección subcutánea de PUREGON puede ser aplicada 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.

El contenido de un frasco ampolla debe ser utilizado inmediatamente después de perforar el tapón de goma.

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.
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- PUREGON puede contener trazas de estreptomina 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 hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, e instaurar el tratamiento específico

  
Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



*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, anormalidades hematológicas 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 hCG 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 gonadotropinas 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 la 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 gonadotropinas, incluyendo Puregon. La torsión ovárica puede estar asociada con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugía de abdomen previa, historia

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TECNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13 491**



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 sí 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 los 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.

  
Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13 491



- 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 Folitropina beta en la leche. Es poco probable que la Folitropina beta sea excretada en la leche humana debido a su alto peso molecular. Si la Folitropina fuese excretada en la leche humana se degradaría en el tracto gastrointestinal del niño. La Folitropina 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 clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo 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). En su mayoría estas reacciones locales son de naturaleza leve y transitoria. Muy rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad generalizadas (aproximadamente 0,1% de todos los paciente 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 observaron otros efectos no deseados relacionados con este síndrome. Estos incluyeron 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Clase de sistema de órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema	Común	Dolor de cabeza

*Schering Plough S.A.*  
**José Nerone**  
 Apoderado

*Schering-Plough*  
**CECILIA B. ZELADA**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL N° 13 491



Nervioso		
Trastornos Gastrointestinales	Común	Distensión abdominal
		Dolor abdominal
	Poco común	Molestia abdominal
		Constipación
		Diarrea
	Nauseas	
Trastornos del Sistema Reproductivo y mamas	Común	SHO
		Dolor pélvico
	Poco común	Molestias en las mamas <sup>(1)</sup>
		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 <sup>(2)</sup>
	Poco común	Reacción de hipersensibilidad generalizada <sup>(3)</sup>

(1). Molestias 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

  
**Schering-Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**CECILIA B. ZELADA**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL N° 13.491**





condiciones del sitio de aplicación		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.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existen datos disponibles sobre toxicidad aguda de PUREGON en humanos, pero en estudios realizados en animales se ha demostrado que la toxicidad aguda de PUREGON y de preparados de gonadotropinas urinarias es muy baja. Una dosis demasiado elevada de FSH puede producir hiperestimulación de los ovarios (ver *Hiperestimulación ovárica no deseada*).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, Tel: (011) 4654-6648/4658/7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

PUREGON 50 UI: envases conteniendo 1, 3, 5 ó 10 frasco-ampollas.

#### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN**

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

El paciente para su comodidad también podrá conservar PUREGON por un único período de no más de 3 meses a una temperatura inferior o igual a 25 °C. Conservar el envase dentro de su caja.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 45861

Elaborado por **N.V. Organon**, Kloosterstraat 6 Oss, Holanda.


Importado y comercializado por **Schering Plough S.A.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),

Vicente Lopez, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200

Director Técnico: Dr. Angel Mauro Sacramone, Farmacéutico.

S-CCDS-MK8328-SOi-082013a

Última revisión ANMAT:   /  /  

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL N° 13491