

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PERGOVERIS® 150UI/75UI. (Folitropina alfa humana recombinante y lutropina alfa humana recombinante).
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución para inyección SC.
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de polvo liofilizado de 3 mL con 11 µg de r-hFSH y 3 µg de r-hLH y 1 bulbo de vidrio incoloro de agua estéril para inyección con 1mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MERCK SERONO EUROPE LIMITED, Londres, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	1. MERCK SERONO S.A., Aubonne, Suiza. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. Disolvente. 2. ARES TRADING URUGUAY, S.A. (ATUSA), Montevideo, Uruguay. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-16-039-G03.
Fecha de Inscripción:	8 de marzo de 2016.

Composición:

Cada bulbo de polvo liofilizado contiene:

Folitropina alfa humana recombinante 11 µg (150 UI)*

Lutropina alfa human recombinante 3.0 µg (75 UI)*

Sacarosa

Polisorbato 20

Metionina

Fosfato disódico dihidrato

Fosfato monosódico monohidrato

*El peso de llenado declarado por vial es 12 µg de Folitropina alfa humana recombinante (r-hFSH) y 3.7 µg de Lutropina alfa humana recombinante (r-hLH) para permitir la entrega de contenido neto de 11 µg de r-hFSH (equivalente a 150 UI) y 3 µg de r-hLH por 0,5 mL (equivalente a 75 UI).

Cada bulbo de disolvente contiene:

Agua estéril para inyección 1 mL

Plazo de validez: 30 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

PERGOVERIS® está indicado en mujeres con déficit severo de las hormonas LH y FSH para la estimulación del desarrollo folicular.

Contraindicaciones:

PERGOVERIS® está contraindicado en pacientes que presentan:

- Hipersensibilidad a los principios activos, folitropina alfa y lutropina alfa, o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a poliquistosis ovárica.
- Hemorragias ginecológicas de origen desconocido.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- PERGOVERIS® no debe utilizarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:
 - Fallo ovárico primario.
 - Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
 - Mioma uterino incompatible con el embarazo.

Precauciones:

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierta dedicación por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de instalaciones de monitorización apropiadas. Para un uso seguro y eficaz de PERGOVERIS® en mujeres, se requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías solas o preferentemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular.

La autoadministración de PERGOVERIS® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente motivadas y entrenadas para ello, con acceso al consejo de un profesional médico.

La primera inyección de PERGOVERIS® debe administrarse bajo supervisión médica directa.

Las pacientes con porfiria o con historia familiar de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con PERGOVERIS®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones en el embarazo. En particular, debe evaluarse lo siguiente:

- Presencia de hipotiroidismo.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos.

Las pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular tienen un mayor riesgo de presentar hiperestimulación, debido a la posibilidad de una respuesta estrogénica excesiva y al desarrollo de múltiples folículos.

En los ensayos clínicos, la lutropina alfa en combinación con la folitropina alfa, ha demostrado que aumenta la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debe realizarse preferentemente a intervalos de 7 - 14 días y con incrementos de 37,5 - 75 UI, utilizando una folitropina alfa autorizada.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es un cuadro clínico distinto al del aumento del tamaño ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento ovárico marcado, niveles elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a un cúmulo de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y raramente, pericárdica. En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología:

- dolor abdominal,
- distensión abdominal,
- aumento importante de los ovarios,
- aumento de peso,
- disnea,
- oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea.

La evaluación clínica puede revelar:

- hipovolemia,
- hemoconcentración,
- alteraciones del equilibrio electrolítico,
- ascitis,
- hemoperitoneo,
- derrames pleurales,
- hidrotórax,
- distrés respiratorio agudo y fenómenos tromboembólicos.

Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

La respuesta ovárica excesiva raramente da lugar a una hiperestimulación significativa, a no ser que se administre hCG para inducir la ovulación. Por tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente no administrar hCG, advirtiendo a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas o en varios días) hasta convertirse en un cuadro clínico grave, por lo que debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazo múltiple, se recomienda practicar ecografías, así como determinaciones de estradiol. En caso de anovulación, el riesgo de SHO aumenta si existe un nivel sérico de estradiol > 900 pg/mL (3 300 pmol/L) y si hay más de 3 folículos con un diámetro igual o superior a 14 mm.

La incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de PERGOVERIS® y FSH recomendados y monitorizando cuidadosamente el tratamiento (ver a continuación).

El SHO puede ser más grave y más prolongado si se produce embarazo. Muy a menudo, el SHO se produce después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máxima intensidad al cabo de siete a diez días después del tratamiento. Habitualmente, el SHO se resuelve espontáneamente al comenzar la menstruación.

Si se produce SHO grave, debe interrumpirse el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa. Debe hospitalizarse a la paciente e iniciar el tratamiento específico del SHO. La incidencia de este síndrome es mayor en pacientes con poliquistosis ovárica.

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples es más elevada que en los casos de concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de tener embarazos múltiples. La incidencia de fracaso del embarazo debido a aborto en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar ART es superior a la observada en la población general.

Cuando se presente riesgo de SHO o de embarazos múltiples, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha descrito que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar FIV es del 2 % - 5 %, en comparación con un 1 % - 1,5 % en la población general. Se han notificado neoplasias de ovario y de otros órganos del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a múltiples tratamientos de infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo habitual de estos tumores en mujeres infértiles.

La prevalencia de malformaciones congénitas tras ART puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre o las características del semen) y a los embarazos múltiples.

En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar dicho riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo y SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

PERGOVERIS® contiene gonadotropinas potentes capaces de causar reacciones adversas leves o graves, y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

Puede existir cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH entre las pacientes, presentando alguna escasa respuesta a la FSH/LH. En mujeres, se debe utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

PERGOVERIS® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está prácticamente "libre de sodio". PERGOVERIS® contiene 30 mg de sacarosa por dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

La solución reconstituida contiene 150 UI de folitropina alfa (r-hFSH) y 75 UI de lutropina alfa (r-hLH) por mililitro.

La folitropina alfa y la lutropina alfa se producen en células de ovario de hámster chino (CHO) modificadas por ingeniería genética.

El bulbo de PERGOVERIS® es para uso único e inmediato tras la apertura y reconstitución.

PERGOVERIS® debe reconstituirse con el disolvente antes de su utilización.

La solución reconstituida no debe administrarse si contiene partículas o no es nítida. PERGOVERIS® puede mezclarse con folitropina alfa y coadministrarse en una misma inyección. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras ($< 1/10.000$)

Exacerbación o empeoramiento del asma.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

Dolor abdominal y síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y distensión abdominal.

Trastornos vasculares

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Tromboembolismo, habitualmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) grave.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Reacciones de leves a intensas en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, hematomas, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Reacciones alérgicas sistémicas leves (por ej. formas leves de eritema, erupción, hinchazón facial, urticaria, edema, dificultad respiratoria). También se han descrito casos graves de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Quistes ováricos.

Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): Dolor mamario, dolor pélvico, SHO leve o moderado.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$): SHO grave.

Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$): Torsión ovárica, una complicación del SHO.

Posología y modo de administración:

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

PERGOVERIS® se administra vía subcutánea. El polvo debe reconstituirse, inmediatamente antes de su uso, con el disolvente suministrado.

PERGOVERIS® es para uso único e inmediato tras la primera apertura y reconstitución.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con PERGOVERIS® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se libera el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). PERGOVERIS® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, según el tamaño folicular determinado por ecografía y otros parámetros de respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con un frasco ampola de PERGOVERIS® al día. Si se administra menos de un frasco ampola de PERGOVERIS® al día, la respuesta folicular puede que no sea satisfactoria porque la cantidad de lutropina alfa sea insuficiente.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debe realizarse preferentemente a intervalos de 7 - 14 días, con incrementos de 37,5 - 75 UI y utilizando una folitropina alfa autorizada. Puede aceptarse la prolongación del tiempo de estimulación en un ciclo determinado, hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 mcg de coriogonadotropina alfa de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de PERGOVERIS®. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU).

Puede considerarse la necesidad de apoyo de fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit severo de FSH y LH se definieron por la presentación de niveles séricos de LH endógena $< 1,2$ UI/L determinado en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que hay variaciones en las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios. En estos ensayos clínicos la tasa de ovulación por ciclo fue de 70 – 75 %.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

PERGOVERIS® no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa, excepto con folitropina alfa.

Uso en embarazo y lactancia:

PERGOVERIS® no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

Los efectos de una sobredosis de PERGOVERIS® son desconocidos. Sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica.

En caso de sobredosis concorra al centro asistencial más próximo.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: G03GA30

Grupo farmacoterapéutico: G – sistema genito urinario y hormonas sexuales, G03 - hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G03G – gonadotropinas y otros estimulantes de la ovulación, G03GA – gonadotropinas

PERGOVERIS® es un preparado de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante producidas en células de ovario de hámster chino (CHO) modificadas por ingeniería genética.

En los ensayos clínicos, la eficacia de la combinación de folitropina alfa y lutropina alfa se ha demostrado en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrofo.

En los ensayos clínicos, estas pacientes se eligieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L.

Durante la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con anovulación y déficit de LH y FSH, el principal efecto debido a la administración de lutropina alfa es un aumento de la secreción de estradiol por los folículos, cuyo desarrollo es estimulado por la FSH.

En un ensayo clínico en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrofo y un nivel sérico de LH endógena menor de 1,2 UI/L, se investigó la dosis adecuada de r-hLH (lutropina alfa). Una dosis de 75 UI de r-hLH administrada diariamente (en combinación con 150 UI de Folitropina alfa (r-hFSH)) resultó adecuada para el desarrollo folicular y la producción de estrógenos. Una dosis de 25 UI de r-hLH administrada diariamente (en combinación con 150 UI de folitropina alfa) originó un desarrollo folicular insuficiente.

Por tanto, la administración de menos de un frasco ampola de PERGOVERIS® diariamente puede proporcionar una actividad de LH demasiado baja para asegurar un adecuado desarrollo folicular.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La combinación de folitropina alfa y lutropina alfa ha demostrado tener el mismo perfil farmacocinético que el de la folitropina alfa y lutropina alfa por separado.

Folitropina alfa

Tras la administración intravenosa, la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular con una semivida de distribución de unas 2 horas y con una semivida de eliminación, de alrededor 1 día. En equilibrio estacionario, el volumen de distribución es de 10 L y el aclaramiento total, de 0,6 L/h, respectivamente. La octava parte de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70 %. Tras la administración de dosis repetidas de folitropina alfa, se produce una acumulación de 3 veces, alcanzando un equilibrio estacionario en un periodo de 3 - 4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

Lutropina alfa

Tras la administración intravenosa, la lutropina alfa se distribuye rápidamente, con una semivida de distribución de aproximadamente una hora y se elimina del organismo con una semivida de eliminación de unas 10 - 12 horas. El volumen de distribución en equilibrio estacionario es de alrededor de 10 - 14 L. La farmacocinética de la lutropina alfa es lineal, ya que el AUC es directamente proporcional a la dosis administrada.

El aclaramiento total es de alrededor de 2 L/h, y menos del 5 % de la dosis se excreta en la orina. El tiempo medio de permanencia es de aproximadamente 5 horas.

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60 %; la semivida de eliminación es algo más prolongada. Tras la administración única o repetida de lutropina alfa, la farmacocinética de la lutropina alfa es comparable y su tasa de acumulación es mínima. No existe interacción farmacocinética con la follitropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Datos preclínicos sobre seguridad

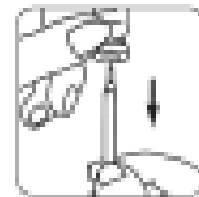
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Si se va a administrar PERGOVERIS® usted misma, lea con detenimiento las siguientes instrucciones:

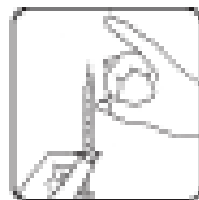
- Lávese las manos. Es importante que las manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Reúna en un lugar limpio todo lo que vaya a necesitar:
 - un bulbo de PERGOVERIS®,
 - un bulbo de disolvente,
 - dos torundas de algodón empapadas en alcohol,
 - una jeringa,
 - una aguja de reconstitución y una aguja fina para la inyección subcutánea y
 - una caja para desechar con precaución los envases de vidrio y las agujas.
- Quite la cápsula protectora del bulbo de disolvente.

Coloque la aguja de reconstitución en la jeringa e introduzca algo de aire en la jeringa tirando del émbolo aproximadamente hasta la marca de 1 mL. A continuación, introduzca la aguja en el bulbo, empuje el émbolo para expulsar el aire, coloque bulbo boca abajo y extraiga suavemente todo el disolvente. Ponga la jeringa con cuidado sobre la mesa procurando no tocar la aguja.

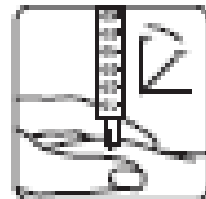


- Prepare la solución para la inyección:

Retire la cápsula protectora del bulbo que contiene el polvo de PERGOVERIS®, tome su jeringa e inyecte lentamente el disolvente en el bulbo de polvo. Muévelo suavemente sin retirar la jeringa. No lo agite. Una vez que el polvo se ha disuelto (lo que suele ocurrir inmediatamente), compruebe que la disolución obtenida es limpia y no contiene alguna partícula. Ponga el bulbo boca abajo y cargue suavemente la solución en la jeringa.



- Cambie la aguja, colocando una aguja fina y elimine las posibles burbujas de aire. Si ve alguna burbuja en la jeringa, tome ésta con la aguja hacia arriba y dé golpecitos en la jeringa hasta que el aire se reúna en la parte superior. Empuje el émbolo suavemente hasta que desaparezcan las burbujas de aire.
- Inyecte la solución inmediatamente: Su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección, (por ej., vientre, parte delantera del muslo). Limpie la zona elegida con un algodón embebido de alcohol. Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos. Introduzca la solución presionando suavemente sobre el émbolo. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la *totalidad* de la solución. Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel con un algodón embebido de alcohol realizando un movimiento circular.
- Deseche todo el material: Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente todas las agujas y envases de vidrio vacíos en la caja que se suministra.



Debe desecharse cualquier porción de la disolución no utilizada.

Si usa más PERGOVERIS® del que debiera

Los efectos de una sobredosis de PERGOVERIS® son desconocidos; sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica. No obstante, esto sólo ocurrirá si se administra hCG. Póngase en contacto con su médico.

Si olvidó usar PERGOVERIS®

No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Póngase en contacto con su médico.

Advertencia para este y todos los medicamentos

No se deje al alcance de los niños.

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación del médico.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-01-29.