



PERGOVERIS®

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL Solución inyectable

Folitropina alfa (r-hFSH) + Lutropina alfa (r-hLH)
Subcutánea

Industria Italiana
Venta bajo receta médica

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

PERGOVERIS®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene45.5 microgramos de Folitropina alfa y 12.5 microgramos de Lutropina alfa

Cada cartucho prellenado multidosis contiene:300 UI (equivalente a 21.8 microgramos) de folitropina alfa(*) (r-hFSH) y 150 UI (equivalente a 6 microgramos**) de lutropina alfa(*) (r-hLH) en 0,48 mL de solución.

(*) La folitropina alfa humana recombinante y la lutropina alfa humana recombinante se producen en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

(**) Cantidad para el paciente, la cual lleva 10% adicional para la fabricación (6.6 microgramos)

Excipientes: sacarosa, fosfato disódico dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido sódico, ácido fosfórico, poloxámero 188, L-metionina, fenol, L-arginina monohidrocloruro y agua para inyección.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PERGOVERIS está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres adultas con déficit grave de LH y FSH.

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

4.2 Dosis y vía de administración

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

Posología

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 liberará 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, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por ecografía y respuesta estrogénica.

Una pauta de tratamiento comienza con la dosis recomendada de PERGOVERIS que contiene 150 UI de r-hFSH/75 UI de r-hLH al día. Si se utiliza una dosis inferior a la dosis recomendada de PERGOVERIS al día, la respuesta folicular puede ser insatisfactoria debido a que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente (ver sección 5.1).

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debe realizarse preferentemente a intervalos de 7-14 días, preferentemente con incrementos de 37,5-75 UI y utilizando un preparado de 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 microgramos de r-hCG ó 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 la 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe una indicación de uso específica para PERGOVERIS en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en las pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de este medicamento en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

PERGOVERIS está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección debe realizarse bajo supervisión médica directa. La autoadministración sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivadas, adecuadamente instruidas y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

PERGOVERIS está contraindicado en pacientes que presentan:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula y Presentación.
- tumores del hipotálamo o de la hipófisis
- aumento del tamaño de los ovarios o presencia de quistes ováricos no relacionados con la enfermedad del ovario poliquístico y de origen desconocido
- 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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierta dedicación por parte de los médicos y profesionales del sector sanitario, 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. Puede existir cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH entre las pacientes, presentando algunas pacientes escasa respuesta a la FSH/LH. En mujeres, se debe utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Las pacientes con porfiria o con historia familiar de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con PERGOVERIS. En estas pacientes, PERGOVERIS puede aumentar el riesgo de un ataque agudo. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

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.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de incremento del tamaño del ovario. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento del tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento ovárico marcado, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a un acúmulo 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 del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea.

La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, ictus isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar SHO incluyen edad joven, masa corporal escasa, síndrome del ovario poliquístico, dosis elevadas de gonadotropinas exógenas, concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en suero (> 900 pg/ml ó > 3.300 pmol/l en anovulación), episodios anteriores de SHO y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (3 folículos ≥ 14 mm de diámetro en anovulación).

El cumplimiento de la dosis recomendada de PERGOVERIS y FSH y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para la identificación temprana de los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencia que indica que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de SHO, por ejemplo, unos niveles séricos de estradiol > 5.500 pg/ml ó > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se haya suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Habitualmente, el SHO se resuelve espontáneamente al comenzar la menstruación. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

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.

Cuando se sospecha que hay riesgo de SHO, debe considerarse la retirada del tratamiento.

Torsión ovárica

Se han comunicado casos de torsión ovárica después del tratamiento con otras gonadotropinas. Este hecho puede estar asociado con otros factores de riesgo, tales como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quistes ováricos anteriores o actuales y síndrome del ovario poliquístico. Se pueden limitar los daños al ovario como consecuencia de la reducción del suministro de sangre mediante un diagnóstico precoz y una intervención médico-quirúrgica inmediata.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos es más elevada que en los casos de concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales. 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. Cuando se sospecha que hay riesgo de embarazos múltiples, debe considerarse la retirada del tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación es superior a la observada en la población general.

Embarazo ectópico

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 notificado que la prevalencia de embarazo ectópico tras practicar técnicas de reproducción asistida (TRA) es mayor que en la población general

Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de ovario y de otros órganos del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA 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.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, trombofilia u obesidad grave (índice de masa corporal > 30 kg/m²), el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el 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, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Sodio

PERGOVERIS contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

PERGOVERIS solución inyectable en cartucho prellenado multidosis no se debe administrar mezclado con otros medicamentos en la misma inyección.

PERGOVERIS solución inyectable en cartucho prellenado multidosis se puede administrar de forma concomitante con un preparado de folitropina alfa autorizado en inyecciones diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar PERGOVERIS durante el embarazo. Los datos de un número limitado de embarazos expuestos indican que no hay reacciones adversas de la folitropina alfa y la lutropina alfa en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal tras una estimulación ovárica controlada. No se han reportado efectos teratógenos de estas

gonadotropinas en estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes como para descartar que PERGOVERIS tenga efectos teratogénos.

Lactancia

PERGOVERIS no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

PERGOVERIS está indicado para su uso en la infertilidad (ver sección 4.1)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PERGOVERIS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha reportado con frecuencia SHO de leve a moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El SHO grave es poco frecuente (ver sección 4.4).

En casos muy raros puede producirse tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia MedDRA. Las categorías de frecuencia utilizadas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: tromboembolismo, generalmente asociado a SHO grave

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: Dolor mamario, dolor pélvico, SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: SHO ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada) (ver sección 4.4)

Raras: Complicación del SHO grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones de leves a graves en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, cardenales, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al sistema peruano de farmacovigilancia o al siguiente email: farmacovigilancia-peru@merckgroup.com

4.9 Sobredosis

Síntomas

No se conocen los efectos de una sobredosis de PERGOVERIS. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un SHO lo cual se describe más ampliamente en la sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo.

Atención terapéutica

El tratamiento va dirigido a los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas. Código ATC: G03GA30.

PERGOVERIS es un preparado de hormona foliculoestimulante humana recombinante (folitropina alfa, r-hFSH) y hormona luteinizante humana recombinante (lutropina alfa, r-hLH) producidas en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Mecanismo de acción

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

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.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos, las pacientes con déficit grave de FSH y LH se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l, medido en un laboratorio central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen variaciones entre las determinaciones de LH realizadas en diferentes laboratorios. En estos ensayos la tasa de ovulación por ciclo fue del 70-75%.

Eficacia clínica

En un ensayo clínico en mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo y un nivel sérico de LH endógena menor de 1,2 UI/l se investigó la dosis adecuada de r-hLH. Una dosis de 75 UI de r-hLH administrada diariamente (en combinación con 150 UI de 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 r-hFSH) originó un desarrollo folicular insuficiente. Por tanto, la administración de PERGOVERIS® con un contenido inferior a 75 UI de r-hLH diariamente puede proporcionar una actividad de LH demasiado baja para asegurar un adecuado desarrollo folicular.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

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.

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 gonadotrofinas, la folitropina alfa estimula adecuadamente el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, a pesar de unos niveles indetectables de LH.

Eliminación

El aclaramiento total es de 0,6 l/h y la octava parte de la dosis de folitropina alfa se excreta en la orina.

Lutropina alfa

Distribución

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. Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%; la semivida de eliminación es algo más prolongada. Tras la administración única y repetida de lutropina alfa, la farmacocinética de la lutropina alfa es comparable y su tasa de acumulación es mínima. El tiempo medio de permanencia es de aproximadamente 5 horas.

Eliminación

El aclaramiento total es de alrededor de 2 l/h, y menos del 5% de la dosis se excreta en la orina.

Datos de farmacocinética/farmacodinamia

No existe interacción farmacocinética con la folitropina alfa cuando se administran simultáneamente.

Los estudios clínicos con PERGOVERIS se realizaron con una formulación liofilizada. Un estudio clínico comparativo entre las formulaciones liofilizada y líquida demostró la bioequivalencia entre ambas formulaciones.

5.3 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 a dosis repetidas y genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa,

Fosfato disódico dihidrato,
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado,
Hidróxido sódico,
Ácido fosfórico,
Poloxámero 188,
L-metionina,
Fenol,
L-arginina monohidrocloreto
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Tiempo de vida útil

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 28 días a 30°C. Una vez abierto, el medicamento puede conservarse durante un máximo de 28 días a 30°C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación en uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL Solución inyectable en cartucho prellenado multidosis
Caja de cartulina con un blíster de tereftalato de polietileno – glicol (PET-G) conteniendo 1 cartucho de vidrio tipo I incoloro de 3 mL (vidrio de borosilicato de tipo I, con un tapón de émbolo de goma gris de bromobutilo y una cápsula de cierre plegada formada por un tapón de goma gris de tipo septum y aluminio) prellenado con Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0.48 mL en un inyector y 5 agujas para inyección 29G x ½" (0.33 x 12 mm) para administración.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Solo debe usarse el medicamento si la solución es transparente y no contiene partículas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Para las instrucciones de uso de este medicamento, ver la sección "Instrucciones de uso" del inserto.

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A. - Italia.

Importa y distribuye en:

Perú:

MERCK Peruana S.A.

Fecha última actualización del texto

2018 (EMA)

