



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FOLITROPINA ALFA - LUTROPINA ALFA
PERGOVERIS 150 UI - 75 UI POLVO LIOFILIZADO Y SOLVENTE PARA SOLUCION
INYECTABLE P.B.1283/11

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital.
Gonadotropinas.

Código ATC: G03GA30.

3.1. Farmacodinamia

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%.

3.2. Farmacocinética

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

3.3. Información preclínica 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

1 frasco ampolla, folitropina alfa - lutropina alfa (150 UI - 75 UI), al día por vía subcutánea.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por ecografía y respuesta estrogénica.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal/hepática y edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. El uso de este medicamento en la población pediátrica no es apropiado.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Pergoveris está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección debe realizarse bajo supervisión médica directa. El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso, con el disolvente suministrado. La autoadministración sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivadas, adecuadamente instruidas y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica (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, síndrome de hiperestimulación ovárico (SHO) leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada).

Poco frecuentes: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada).

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).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Pergoveris no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, ya que los estudios correspondientes han demostrado que la coadministración de ambos fármacos no altera significativamente la actividad,



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

estabilidad, ni las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de los principios activos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Generales

Solo debe ser administrado si el nivel sérico de LH endógena es menor a 1,2 UI/L. 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.

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.

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.

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 síndrome de hiperestimulación ovárica (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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 o > 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 o > 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

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.

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 los embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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.

Las mujeres con historia de enfermedad tubérgica 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.

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.

La prevalencia de malformaciones congénitas 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 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$), 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.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Pergoveris está indicado para su uso en la infertilidad.

8.5. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Cáncer de ovario, útero o mamas. Tumores de hipotálamo o de hipófisis.
Aumento del tamaño de los ovarios o quistes de ovario.
Hemorragias ginecológicas de causa desconocida.
Pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica.
Pacientes con malformaciones en órganos reproductores.
Pacientes con fallo ovárico primario.
Pacientes con mioma uterino incompatible con el embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se conocen los efectos de una sobredosis de Pergoveris. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un SHO.

10.2. Tratamiento

El tratamiento va dirigido a los síntomas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento
Manténgase fuera del alcance de los niños
No exceda la dosis prescrita
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2020



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel "

