

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pergoveris 150 UI/75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa* (r-hFSH) e 75 UI (equivalenti a 3 microgrammi) di lutropina alfa* (r-hLH).

Dopo la ricostituzione, ogni mL della soluzione contiene 150 UI di r-hFSH e 75 UI di r-hLH per millilitro.

* prodotta da cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) con tecniche di ingegneria genetica.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: granulo di liofilizzato bianco o biancastro.
Solvente: soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pergoveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH ed FSH.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Pergoveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle patologie della fertilità.

Posologia

In donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con Pergoveris è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). Pergoveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere. Se la paziente è amenorreica e ha una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Lo schema posologico raccomandato comincia con un flaconcino di Pergoveris al giorno. Se si utilizza meno di un flaconcino al giorno, la risposta follicolare potrebbe non essere soddisfacente a causa di un quantitativo di lutropina alfa insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato utilizzando una preparazione autorizzata di follitropina alfa preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Pergoveris, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono indicazioni rilevanti per l'uso specifico di Pergoveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di questo medicinale nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Pergoveris va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. La polvere deve essere ricostituita immediatamente prima dell'uso con il solvente fornito. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Per ulteriori istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Pergoveris è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Pergoveris non deve essere usato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Pergoveris contiene sostanze dotate di una potente azione gonadotropa in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e dovrebbe essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuare la terapia del caso.

La terapia con gonadotropine richiede un particolare impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di Pergoveris richiede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH/LH, e in alcune pazienti la risposta può essere scarsa. Deve essere utilizzata nella donna la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

Le pazienti affette da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllate durante il trattamento con Pergoveris. In queste pazienti, Pergoveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

A differenza dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta, ed eventi tromboembolici.

Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono l'età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (> 900 pg/mL oppure $> 3\ 300$ pmol/L in caso di anovulazione), episodi precedenti di OHSS e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (3 follicoli di diametro ≥ 14 mm in caso di anovulazione).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di Pergoveris ed FSH, può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica. Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di OHSS, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500$ pg/mL o $> 20\ 200$ pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Generalmente si risolve spontaneamente con l'inizio delle mestruazioni. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Se si verifica una OHSS grave, il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, deve essere sospeso. La paziente deve essere ospedalizzata, e iniziata la terapia specifica per la OHSS. Questa sindrome si verifica con una più alta incidenza nelle pazienti affette da ovaio policistico.

Quando si presume un rischio di OHSS, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Torsione ovarica

La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadotropine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale, sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovaia causati da un limitato afflusso di sangue possono essere ridotti mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Prima di iniziare il trattamento, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple. Laddove si presuma un rischio di gravidanza multipla, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione rispetto alla popolazione normale.

Gravidanza ectopica

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART) è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di sviluppo di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche parentali (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea > 30 Kg/m²), il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Sodio

Pergoveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Pergoveris non deve essere somministrato in miscela con altri medicinali con la stessa iniezione, ad eccezione della follitropina alfa, per la quale sono stati effettuati degli studi che dimostrano che la somministrazione congiunta dei due farmaci non altera significativamente l'attività, la stabilità, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei principi attivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Pergoveris durante la gravidanza. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa della follitropina alfa e lutropina alfa sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di tali gonadotropine. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di Pergoveris.

Allattamento

Pergoveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

Pergoveris è indicato per l'uso nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pergoveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione). OHSS lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Elenco schematico delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le categorie di frequenza utilizzate sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia, generalmente associata a OHSS grave

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: dolore alla mammella, dolore pelvico, OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni alla sede di iniezione da lievi a gravi (ad es. dolore, eritema, ematoma, lividi, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti. Tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS, come descritto al paragrafo 4.4.

Trattamento

Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA30.

Pergoveris è un preparato costituito dall'ormone follicolo-stimolante umano ricombinante (follitropina alfa, r-hFSH) e dall'ormone luteinizzante umano ricombinante (lutropina alfa, r-hLH), prodotti in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Meccanismo d'azione

L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. A livello delle cellule della teca, LH stimola la secrezione di androgeni, che vengono trasferiti nelle cellule della granulosa per essere convertiti in estradiolo (E2) ad opera dell'aromatasi. A livello delle cellule della granulosa, FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo, con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di estradiolo aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione della gonadotropina. L'effetto primario risultante dalla somministrazione di r-hLH è un aumento dose-dipendente della secrezione di E2, che accresce l'effetto della r-hFSH sullo sviluppo follicolare.

Efficacia clinica

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Il tasso di ovulazione

ottenuto in questi studi è stato del 70-75% per ciclo. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione di LH eseguita da differenti laboratori.

In uno studio clinico è stata studiata la dose appropriata di r-hLH in donne affette da ipogonadismo ipogonadotropo con concentrazioni sieriche di LH endogeno al di sotto di 1,2 UI/L. Una dose giornaliera da 75 UI di r-hLH (in associazione a 150 UI di r-hFSH), si è dimostrata adeguata per lo sviluppo follicolare e la produzione estrogenica. Una dose di 25 UI di r-hLH al giorno (in associazione a 150 UI di r-hFSH) è risultata insufficiente per lo sviluppo follicolare.

Pertanto, l'utilizzo di meno di un flaconcino al giorno di Pergoveris può fornire un'attività LH troppo bassa per assicurare un adeguato sviluppo follicolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi clinici con Pergoveris sono stati condotti utilizzando una formulazione liofilizzata. Uno studio clinico comparativo tra la formulazione liofilizzata e quella liquida ha dimostrato la bioequivalenza tra le due formulazioni.

Non esiste interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Follitropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

Lutropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora ed eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 9-11 ore. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è compreso tra 5 e 14 L. La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'AUC, che è direttamente proporzionale alla dose somministrata.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 56% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 8 e 21 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 450 UI. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo.

Eliminazione

La clearance totale è compresa tra 1,7 e 1,8 L/ora e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Polisorbato 20
Metionina
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Acido fosforico concentrato (come correttore di pH)
Sodio idrossido (come correttore di pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

3 anni.

Soluzione ricostituita

Pergoveris è per uso singolo e immediato dopo la prima apertura e la ricostituzione. Quindi, il prodotto non può essere conservato una volta aperto e ricostituito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcini da 3 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma di bromobutile) e capsula di chiusura a strappo in alluminio.

1 flaconcino contiene 11 microgrammi di r-hFSH e 3 microgrammi di r-hLH.

Solvente: flaconcini da 3 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon e capsula di chiusura a strappo in alluminio.

1 flaconcino di solvente contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Confezioni da 1, 3 e 10 flaconcini con il corrispondente numero di fiala di solvente (1, 3 e 10 flaconcini).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo, da usare immediatamente dopo l'apertura e la ricostituzione.

Ricostituzione

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,5 e 7,5.

Pergoveris deve essere ricostituito con il solvente prima dell'uso operando una leggera roteazione. La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Pergoveris può essere miscelato insieme alla follitropina alfa e somministrato congiuntamente in una sola iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/001
EU/1/07/396/002
EU/1/07/396/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2007
Data del rinnovo più recente: 8 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa* (r-hFSH) e 150 UI (equivalenti a 6 microgrammi) di lutropina alfa* (r-hLH) in 0,48 mL di soluzione.

*La follitropina alfa umana ricombinante e la lutropina alfa umana ricombinante sono prodotte in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,5 e 7,5 e la sua osmolalità è compresa tra 250 e 400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pergoveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH ed FSH.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Pergoveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle patologie della fertilità.

Posologia

In donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con Pergoveris è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). Pergoveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere. Se la paziente è amenorreica e ha una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Il regime di trattamento ha inizio con la dose raccomandata di Pergoveris pari a 150 UI di r-hFSH/75 UI di r-hLH somministrata giornalmente. Se si utilizza una dose giornaliera inferiore a quella raccomandata, la risposta follicolare può essere non soddisfacente, dal momento che la quantità di lutropina alfa può essere insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato utilizzando una preparazione autorizzata di follitropina alfa preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Pergoveris, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono indicazioni rilevanti per l'uso specifico di Pergoveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di questo medicinale nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Pergoveris va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Per le istruzioni sull'uso di questo medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Pergoveris è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Pergoveris non deve essere usato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Pergoveris contiene sostanze dotate di una potente azione gonadotropa in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e dovrebbe essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuare la terapia del caso.

La terapia con gonadotropine richiede un particolare impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di Pergoveris richiede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH/LH, e in alcune pazienti la risposta può essere scarsa. Deve essere utilizzata nella donna la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

Le pazienti affette da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllate durante il trattamento con Pergoveris. In queste pazienti, Pergoveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

A differenza dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta, ed eventi tromboembolici.

Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono l'età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (> 900 pg/mL oppure $> 3\ 300$ pmol/L in caso di anovulazione), episodi precedenti di OHSS e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (3 follicoli di diametro ≥ 14 mm in caso di anovulazione).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di Pergoveris ed FSH, può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica. Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di OHSS, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500$ pg/mL o $> 20\ 200$ pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Generalmente si risolve spontaneamente con l'inizio delle mestruazioni. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Se si verifica una OHSS grave, il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, deve essere sospeso. La paziente deve essere ospedalizzata, e iniziata la terapia specifica per la OHSS. Questa sindrome si verifica con una più alta incidenza nelle pazienti affette da ovaio policistico.

Quando si presume un rischio di OHSS, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Torsione ovarica

La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadotropine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale, sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovaia causati da un limitato afflusso di sangue possono essere ridotti mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Prima di iniziare il trattamento, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple. Laddove si presuma un rischio di gravidanza multipla, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione rispetto alla popolazione normale.

Gravidanza ectopica

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le

tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART) è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di sviluppo di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche parentali (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea > 30 Kg/m²), il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Sodio

Pergoveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Pergoveris soluzione iniettabile in penna preriempita non deve essere somministrato sotto forma di miscela con altri medicinali nell'ambito della stessa iniezione.

Pergoveris soluzione iniettabile in penna preriempita può essere somministrato in concomitanza con una preparazione autorizzata di follitropina alfa come iniezioni separate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Pergoveris durante la gravidanza. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa della follitropina alfa e lutropina alfa sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di tali gonadotropine. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di Pergoveris.

Allattamento

Pergoveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

Pergoveris è indicato per l'uso nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pergoveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione). OHSS lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Elenco schematico delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le categorie di frequenza utilizzate sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia, generalmente associata a OHSS grave

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: dolore alla mammella, dolore pelvico, OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni alla sede di iniezione da lievi a gravi (ad es. dolore, eritema, ematoma, lividi, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti. Tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS, come descritto al paragrafo 4.4.

Trattamento

Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA30.

Pergoveris è un preparato costituito dall'ormone follicolo-stimolante umano ricombinante (follitropina alfa, r-hFSH) e dall'ormone luteinizzante umano ricombinante (lutropina alfa, r-hLH), prodotti in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Meccanismo d'azione

L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. A livello delle cellule della teca, LH stimola la secrezione di androgeni, che vengono trasferiti nelle cellule della granulosa per essere convertiti in estradiolo (E2) ad opera dell'aromatasi. A livello delle cellule della granulosa, FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo, con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di estradiolo aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione della gonadotropina. L'effetto primario risultante dalla somministrazione di r-hLH è un aumento dose-dipendente della secrezione di E2, che accresce l'effetto della r-hFSH sullo sviluppo follicolare.

Efficacia clinica

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Il tasso di ovulazione ottenuto in questi studi è stato del 70-75% per ciclo. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione di LH eseguita da differenti laboratori.

In uno studio clinico è stata studiata la dose appropriata di r-hLH in donne affette da ipogonadismo ipogonadotropo con concentrazioni sieriche di LH endogeno al di sotto di 1,2 UI/L. Una dose giornaliera da 75 UI di r-hLH (in associazione a 150 UI di r-hFSH), si è dimostrata adeguata per lo sviluppo follicolare e la produzione estrogenica. Una dose di 25 UI di r-hLH al giorno (in associazione a 150 UI di r-hFSH) è risultata insufficiente per lo sviluppo follicolare.

Pertanto, una somministrazione quotidiana di Pergoveris con meno di 75 UI di r-hLH può fornire un'attività LH troppo bassa per assicurare un adeguato sviluppo follicolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi clinici con Pergoveris sono stati condotti utilizzando una formulazione liofilizzata. Uno studio clinico comparativo tra la formulazione liofilizzata e quella liquida ha dimostrato la bioequivalenza tra le due formulazioni.

Non esiste interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Follitropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

Lutropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora ed eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 9-11 ore. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è compreso tra 5 e 14 L. La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'AUC, che è direttamente proporzionale alla dose somministrata.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 56% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 8 e 21 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 450 UI. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo.

Eliminazione

La clearance totale è compresa tra 1,7 e 1,8 L/ora e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Arginina monocloridrato
Polossamero 188
Metionina
Fenolo
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio idrossido (come correttore di pH)
Acido fosforico concentrato (come correttore di pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Durante l'uso, ne è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica per 28 giorni a 25 °C. Una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25 °C. Altre tempistiche e condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia in vetro incolore da 3 mL (vetro borosilicato di tipo I, con tappo dello stantuffo grigio in gomma bromobutilica e capsula di chiusura ghierata composta da un tappo interno grigio in gomma e da alluminio) preassemblati in una penna preriempita.

Ogni penna preriempita Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL contiene 0,48 mL di soluzione iniettabile e può erogare due dosi di Pergoveris 150 UI/75 UI.

Confezione contenente 1 penna preriempita Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48mL e 5 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide che non contengono particelle. La soluzione non utilizzata deve essere smaltita al più tardi 28 giorni dopo la prima apertura.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per le istruzioni sull'uso di questo medicinale, vedere il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'uso".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2007
Data del rinnovo più recente: 8 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa* (r-hFSH) e 225 UI (equivalenti a 9 microgrammi) di lutropina alfa* (r-hLH) in 0,72 mL di soluzione.

*La follitropina alfa umana ricombinante e la lutropina alfa umana ricombinante sono prodotte in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,5 e 7,5 e la sua osmolalità è compresa tra 250 e 400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pergoveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH ed FSH.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Pergoveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle patologie della fertilità.

Posologia

In donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con Pergoveris è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). Pergoveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere. Se la paziente è amenorreica e ha una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Il regime di trattamento ha inizio con la dose raccomandata di Pergoveris pari a 150 UI di r-hFSH/75 UI di r-hLH somministrata giornalmente. Se si utilizza una dose giornaliera inferiore a quella raccomandata, la risposta follicolare può essere non soddisfacente, dal momento che la quantità di lutropina alfa può essere insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato utilizzando una preparazione autorizzata di follitropina alfa preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Pergoveris, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono indicazioni rilevanti per l'uso specifico di Pergoveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di questo medicinale nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Pergoveris va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Per le istruzioni sull'uso di questo medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Pergoveris è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Pergoveris non deve essere usato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Pergoveris contiene sostanze dotate di una potente azione gonadotropa in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e dovrebbe essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuare la terapia del caso.

La terapia con gonadotropine richiede un particolare impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di Pergoveris richiede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH/LH, e in alcune pazienti la risposta può essere scarsa. Deve essere utilizzata nella donna la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

Le pazienti affette da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllate durante il trattamento con Pergoveris. In queste pazienti, Pergoveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

A differenza dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta, ed eventi tromboembolici.

Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono l'età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (> 900 pg/mL oppure $> 3\ 300$ pmol/L in caso di anovulazione), episodi precedenti di OHSS e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (3 follicoli di diametro ≥ 14 mm in caso di anovulazione).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di Pergoveris ed FSH, può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica. Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di OHSS, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500$ pg/mL o $> 20\ 200$ pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Generalmente si risolve spontaneamente con l'inizio delle mestruazioni. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Se si verifica una OHSS grave, il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, deve essere sospeso. La paziente deve essere ospedalizzata, e iniziata la terapia specifica per la OHSS. Questa sindrome si verifica con una più alta incidenza nelle pazienti affette da ovaio policistico.

Quando si presume un rischio di OHSS, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Torsione ovarica

La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadotropine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale, sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovaia causati da un limitato afflusso di sangue possono essere ridotti mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Prima di iniziare il trattamento, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple. Laddove si presuma un rischio di gravidanza multipla, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione rispetto alla popolazione normale.

Gravidanza ectopica

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le

tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART) è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di sviluppo di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche parentali (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea > 30 Kg/m²), il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Sodio

Pergoveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Pergoveris soluzione iniettabile in penna preriempita non deve essere somministrato sotto forma di miscela con altri medicinali nell'ambito della stessa iniezione.

Pergoveris soluzione iniettabile in penna preriempita può essere somministrato in concomitanza con una preparazione autorizzata di follitropina alfa come iniezioni separate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Pergoveris durante la gravidanza. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa della follitropina alfa e lutropina alfa sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di tali gonadotropine. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di Pergoveris.

Allattamento

Pergoveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

Pergoveris è indicato per l'uso nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pergoveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione). OHSS lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Elenco schematico delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le categorie di frequenza utilizzate sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia, generalmente associata a OHSS grave

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: dolore alla mammella, dolore pelvico, OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni alla sede di iniezione da lievi a gravi (ad es. dolore, eritema, ematoma, lividi, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti. Tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS, come descritto al paragrafo 4.4.

Trattamento

Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA30.

Pergoveris è un preparato costituito dall'ormone follicolo-stimolante umano ricombinante (follitropina alfa, r-hFSH) e dall'ormone luteinizzante umano ricombinante (lutropina alfa, r-hLH), prodotti in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Meccanismo d'azione

L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. A livello delle cellule della teca, LH stimola la secrezione di androgeni, che vengono trasferiti nelle cellule della granulosa per essere convertiti in estradiolo (E2) ad opera dell'aromatasi. A livello delle cellule della granulosa, FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo, con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di estradiolo aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione della gonadotropina. L'effetto primario risultante dalla somministrazione di r-hLH è un aumento dose-dipendente della secrezione di E2, che accresce l'effetto della r-hFSH sullo sviluppo follicolare.

Efficacia clinica

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Il tasso di ovulazione ottenuto in questi studi è stato del 70-75% per ciclo. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione di LH eseguita da differenti laboratori.

In uno studio clinico è stata studiata la dose appropriata di r-hLH in donne affette da ipogonadismo ipogonadotropo con concentrazioni sieriche di LH endogeno al di sotto di 1,2 UI/L. Una dose giornaliera da 75 UI di r-hLH (in associazione a 150 UI di r-hFSH), si è dimostrata adeguata per lo sviluppo follicolare e la produzione estrogenica. Una dose di 25 UI di r-hLH al giorno (in associazione a 150 UI di r-hFSH) è risultata insufficiente per lo sviluppo follicolare.

Pertanto, una somministrazione quotidiana di Pergoveris con meno di 75 UI di r-hLH può fornire un'attività LH troppo bassa per assicurare un adeguato sviluppo follicolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi clinici con Pergoveris sono stati condotti utilizzando una formulazione liofilizzata. Uno studio clinico comparativo tra la formulazione liofilizzata e quella liquida ha dimostrato la bioequivalenza tra le due formulazioni.

Non esiste interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Follitropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

Lutropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora ed eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 9-11 ore. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è compreso tra 5 e 14 L. La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'AUC, che è direttamente proporzionale alla dose somministrata.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 56% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 8 e 21 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 450 UI. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo.

Eliminazione

La clearance totale è compresa tra 1,7 e 1,8 L/ora e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Arginina monocloridrato
Polossamero 188
Metionina
Fenolo
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio idrossido (come correttore di pH)
Acido fosforico concentrato (come correttore di pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Durante l'uso, ne è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica per 28 giorni a 25 °C. Una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25 °C. Altre tempistiche e condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia in vetro incolore da 3 mL (vetro borosilicato di tipo I, con tappo dello stantuffo grigio in gomma bromobutilica e capsula di chiusura ghierata composta da un tappo interno grigio in gomma e da alluminio) preassemblati in una penna preriempita.

Ogni penna preriempita Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL contiene 0,72 mL di soluzione iniettabile e può erogare tre dosi di Pergoveris 150 UI/75 UI.

Confezione contenente 1 penna preriempita Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL e 7 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide che non contengono particelle. La soluzione non utilizzata deve essere smaltita al più tardi 28 giorni dopo la prima apertura.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per le istruzioni sull'uso di questo medicinale, vedere il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'uso".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2007
Data del rinnovo più recente: 8 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita multidose contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa* (r-hFSH) e 450 UI (equivalenti a 18 microgrammi) di lutropina alfa* (r-hLH) in 1,44 mL di soluzione.

*La follitropina alfa umana ricombinante e la lutropina alfa umana ricombinante sono prodotte in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

Il pH della soluzione è compreso tra 6,5 e 7,5 e la sua osmolalità è compresa tra 250 e 400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pergoveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH ed FSH.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Pergoveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle patologie della fertilità.

Posologia

In donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con Pergoveris è di favorire lo sviluppo follicolare fino ad arrivare alla maturazione finale dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). Pergoveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere. Se la paziente è amenorreica e ha una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Il regime di trattamento ha inizio con la dose raccomandata di Pergoveris pari a 150 UI di r-hFSH/75 UI di r-hLH somministrata giornalmente. Se si utilizza una dose giornaliera inferiore a quella raccomandata, la risposta follicolare può essere non soddisfacente, dal momento che la quantità di lutropina alfa può essere insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni.

Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato utilizzando una preparazione autorizzata di follitropina alfa preferibilmente con incrementi compresi tra 37,5 UI e 75 UI ad intervalli di 7-14 giorni.

La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Pergoveris, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5 000 a 10 000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita in base al giudizio del medico sul caso clinico in questione.

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropica (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono indicazioni rilevanti per l'uso specifico di Pergoveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di questo medicinale nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Pergoveris va somministrato per via sottocutanea. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto.

Per le istruzioni sull'uso di questo medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Pergoveris è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e della ghiandola ipofisaria
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche di origine sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Pergoveris non deve essere usato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Pergoveris contiene sostanze dotate di una potente azione gonadotropa in grado di causare reazioni avverse da lievi a severe e dovrebbe essere usato solo da medici esperti nei problemi di infertilità e nel loro trattamento.

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare, le pazienti devono essere esaminate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia ed effettuare la terapia del caso.

La terapia con gonadotropine richiede un particolare impegno in termini di tempo da parte del medico e degli operatori sanitari di supporto e la disponibilità di adeguate attrezzature per il monitoraggio. Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di Pergoveris richiede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Può verificarsi un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH/LH, e in alcune pazienti la risposta può essere scarsa. Deve essere utilizzata nella donna la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento.

Porfiria

Le pazienti affette da porfiria o con familiarità per porfiria devono essere attentamente controllate durante il trattamento con Pergoveris. In queste pazienti, Pergoveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. L'aggravamento o l'insorgenza di questa condizione può richiedere l'interruzione della terapia.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*)

Un certo grado di ingrossamento ovarico è un effetto atteso della stimolazione ovarica controllata. È più comune nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e regredisce, in genere, senza alcun trattamento.

A differenza dell'ingrossamento ovarico privo di complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con diversi gradi di gravità. Essa comprende un ingrossamento ovarico marcato, alti livelli sierici di ormoni steroidei e un incremento della permeabilità vascolare che può evolversi in un accumulo di liquidi nel peritoneo, nella pleura e, raramente, nelle cavità pericardiache.

In casi gravi di OHSS può essere osservata la seguente sintomatologia: dolore addominale, distensione addominale, ingrossamento ovarico di grado severo, aumento di peso, dispnea, oliguria e sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

La valutazione clinica può rivelare ipovolemia, emoconcentrazione, sbilancio elettrolitico, ascite, emoperitoneo, versamenti pleurici o idrotorace, insufficienza polmonare acuta, ed eventi tromboembolici.

Molto raramente, una severa OHSS può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS comprendono l'età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli

sierici di estradiolo elevati in assoluto o in rapido aumento (> 900 pg/mL oppure $> 3\ 300$ pmol/L in caso di anovulazione), episodi precedenti di OHSS e un gran numero di follicoli ovarici in fase di sviluppo (3 follicoli di diametro ≥ 14 mm in caso di anovulazione).

L'aderenza alla dose e al regime terapeutico raccomandati di Pergoveris ed FSH, può ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica. Si raccomandano il monitoraggio ecografico dei cicli di stimolazione e la determinazione dei livelli di estradiolo per identificare tempestivamente i fattori di rischio.

Le evidenze suggeriscono che l'hCG svolga un ruolo chiave nell'induzione dell'OHSS e che la sindrome possa essere più grave e protratta in caso di gravidanza. Pertanto, in presenza di segni di OHSS, come livelli sierici di estradiolo $> 5\ 500$ pg/mL o $> 20\ 200$ pmol/L e/o ≥ 40 follicoli in totale, si raccomanda di astenersi dalla somministrazione di hCG e di istruire la paziente ad astenersi dai rapporti sessuali o a usare metodi barriera di contraccezione per almeno 4 giorni. L'OHSS può evolversi rapidamente (entro le 24 ore) o nell'arco di diversi giorni e diventare un evento clinico serio. Essa compare più frequentemente dopo sospensione del trattamento ormonale e raggiunge il suo massimo a circa 7-10 giorni dal trattamento. Generalmente si risolve spontaneamente con l'inizio delle mestruazioni. Pertanto le pazienti devono essere tenute sotto controllo per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

Se si verifica una OHSS grave, il trattamento con gonadotropine, se ancora in corso, deve essere sospeso. La paziente deve essere ospedalizzata, e iniziata la terapia specifica per la OHSS. Questa sindrome si verifica con una più alta incidenza nelle pazienti affette da ovaio policistico.

Quando si presume un rischio di OHSS, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Torsione ovarica

La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadotropine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale, sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovaia causati da un limitato afflusso di sangue possono essere ridotti mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla

Nelle pazienti che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata rispetto ai concepimenti naturali. La maggioranza dei concepimenti multipli sono gemellari. La gravidanza multipla, in particolare se di ordine elevato, comporta un aumento del rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica.

Prima di iniziare il trattamento, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale di nascite multiple. Laddove si presuma un rischio di gravidanza multipla, deve essere valutato se interrompere il trattamento.

Interruzione della gravidanza

L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo prima o dopo il primo trimestre è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione rispetto alla popolazione normale.

Gravidanza ectopica

Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo che con trattamenti per l'infertilità. Dopo le

tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART) è stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche maggiore rispetto alla popolazione generale.

Neoplasie del sistema riproduttivo

Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di sviluppo di questi tumori nelle donne infertili.

Malformazioni congenite

La prevalenza di malformazioni congenite a seguito di ART può essere leggermente superiore rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche parentali (es. età materna, caratteristiche del liquido seminale) ed alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici

Nelle donne con malattia tromboembolica recente o in corso o nelle donne che presentano fattori di rischio per eventi tromboembolici generalmente riconosciuti, sia personali che familiari, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea > 30 Kg/m²), il trattamento con gonadotropine può ulteriormente aumentare il rischio. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa e la OHSS inducono un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Sodio

Pergoveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Pergoveris soluzione iniettabile in penna preriempita non deve essere somministrato sotto forma di miscela con altri medicinali nell'ambito della stessa iniezione.

Pergoveris soluzione iniettabile in penna preriempita può essere somministrato in concomitanza con una preparazione autorizzata di follitropina alfa come iniezioni separate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è indicazione all'uso di Pergoveris durante la gravidanza. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa della follitropina alfa e lutropina alfa sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di tali gonadotropine. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno di Pergoveris.

Allattamento

Pergoveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità

Pergoveris è indicato per l'uso nell'infertilità (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pergoveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea, cisti ovariche e reazioni locali della sede di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione). OHSS lieve o moderata è stata osservata comunemente e deve essere considerata un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Una OHSS grave non è comune (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata a una OHSS grave (vedere paragrafo 4.4).

Elenco schematico delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le categorie di frequenza utilizzate sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità da lievi a gravi, comprendenti reazioni anafilattiche e shock

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie vascolari

Molto raro: tromboembolia, generalmente associata a OHSS grave

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: esacerbazione o peggioramento dell'asma

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, distensione addominale, fastidio addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: cisti ovariche

Comune: dolore alla mammella, dolore pelvico, OHSS lieve o moderata (con la sintomatologia associata)

Non comune: OHSS grave (con la sintomatologia associata) (vedere paragrafo 4.4)

Raro: complicanze della OHSS grave

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni alla sede di iniezione da lievi a gravi (ad es. dolore, eritema, ematoma, lividi, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti. Tuttavia esiste la possibilità che si verifichi una OHSS, come descritto al paragrafo 4.4.

Trattamento

Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine, codice ATC: G03GA30.

Pergoveris è un preparato costituito dall'ormone follicolo-stimolante umano ricombinante (follitropina alfa, r-hFSH) e dall'ormone luteinizzante umano ricombinante (lutropina alfa, r-hLH), prodotti in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Meccanismo d'azione

L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH) vengono secreti dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e svolgono un ruolo complementare nello sviluppo follicolare e nell'ovulazione. A livello delle cellule della teca, LH stimola la secrezione di androgeni, che vengono trasferiti nelle cellule della granulosa per essere convertiti in estradiolo (E2) ad opera dell'aromatasi. A livello delle cellule della granulosa, FSH stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici, mentre l'azione di LH è coinvolta nello sviluppo, nella steroidogenesi e nella maturazione follicolare.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione di r-hFSH si ha un incremento dei livelli di inibina ed estradiolo, con conseguente induzione dello sviluppo follicolare. L'incremento dei livelli sierici di inibina avviene rapidamente ed è rilevabile già al terzo giorno di somministrazione di r-hFSH, mentre i livelli di estradiolo aumentano più lentamente e l'incremento non è rilevabile prima del quarto giorno di trattamento. Il volume follicolare totale inizia ad aumentare dopo circa 4-5 giorni di somministrazione giornaliera di r-hFSH e, in base alla risposta della paziente, l'effetto massimo viene raggiunto all'incirca dopo 10 giorni dall'inizio della somministrazione della gonadotropina. L'effetto primario risultante dalla somministrazione di r-hLH è un aumento dose-dipendente della secrezione di E2, che accresce l'effetto della r-hFSH sullo sviluppo follicolare.

Efficacia clinica

Negli studi clinici le pazienti con grave insufficienza di LH e FSH venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1,2 UI/L dosati da un laboratorio centrale. Il tasso di ovulazione ottenuto in questi studi è stato del 70-75% per ciclo. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione di LH eseguita da differenti laboratori.

In uno studio clinico è stata studiata la dose appropriata di r-hLH in donne affette da ipogonadismo ipogonadotropo con concentrazioni sieriche di LH endogeno al di sotto di 1,2 UI/L. Una dose giornaliera da 75 UI di r-hLH (in associazione a 150 UI di r-hFSH), si è dimostrata adeguata per lo sviluppo follicolare e la produzione estrogenica. Una dose di 25 UI di r-hLH al giorno (in associazione a 150 UI di r-hFSH) è risultata insufficiente per lo sviluppo follicolare.

Pertanto, una somministrazione quotidiana di Pergoveris con meno di 75 UI di r-hLH può fornire un'attività LH troppo bassa per assicurare un adeguato sviluppo follicolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi clinici con Pergoveris sono stati condotti utilizzando una formulazione liofilizzata. Uno studio clinico comparativo tra la formulazione liofilizzata e quella liquida ha dimostrato la bioequivalenza tra le due formulazioni.

Non esiste interazione farmacocinetica tra follitropina alfa e lutropina alfa se somministrate simultaneamente.

Follitropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa, la follitropina alfa si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminata con una emivita terminale di 14-17 ore. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è compreso tra 9 e 11 L.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 66% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 24 e 59 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 900 UI. Dopo somministrazioni ripetute l'accumulo di follitropina alfa è 3 volte maggiore raggiungendo la fase di equilibrio entro 3-4 giorni.

Eliminazione

La clearance totale è di 0,6 L/ora e circa il 12% della dose di follitropina alfa viene escreta nelle urine.

Lutropina alfa

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora ed eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 9-11 ore. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è compreso tra 5 e 14 L. La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'AUC, che è direttamente proporzionale alla dose somministrata.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è del 56% e l'emivita terminale apparente è compresa tra 8 e 21 ore. La proporzionalità della dose dopo somministrazione sottocutanea è stata dimostrata per dosi fino a 450 UI. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo.

Eliminazione

La clearance totale è compresa tra 1,7 e 1,8 L/ora e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Arginina monocloridrato
Polossamero 188
Metionina
Fenolo
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio idrossido (come correttore di pH)
Acido fosforico concentrato (come correttore di pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Durante l'uso, ne è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica per 28 giorni a 25 °C. Una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25 °C. Altre tempistiche e condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia in vetro incolore da 3 mL (vetro borosilicato di tipo I, con tappo dello stantuffo grigio in gomma bromobutilica e capsula di chiusura ghierata composta da un tappo interno grigio in gomma e da alluminio) preassemblati in una penna preriempita.

Ogni penna preriempita Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL contiene 1,44 mL di soluzione iniettabile e può erogare sei dosi di Pergoveris 150 UI/75 UI.

Confezione contenente 1 penna preriempita Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL e 14 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide che non contengono particelle. La soluzione non utilizzata deve essere smaltita al più tardi 28 giorni dopo la prima apertura.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per le istruzioni sull'uso di questo medicinale, vedere il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'uso".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2007
Data del rinnovo più recente: 8 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Merck Serono S.A.
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Svizzera

Merck S.L.
C/ Batanes 1
Tres Cantos
28760 Madrid
Spagna

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (Zona Industriale)
70026 Modugno (Bari)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).