

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 amenorrea 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 amenorrea 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 pericardiche.

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, emocoagulazione, 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 $> 30 \text{ Kg/m}^2$), 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

3 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 pericardiche.

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, emocoagulazione, 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 $> 30 \text{ Kg/m}^2$), 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

3 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 pericardiche.

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, emocoagulazione, 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 $> 30 \text{ Kg/m}^2$), 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

3 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'Ouriettaz
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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pergoveris 150 UI/75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
follitropina alfa/lutropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri componenti:

Polvere: sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, metionina, polisorbato 20, saccarosio, sodio idrossido (come correttore di pH) e acido fosforico concentrato (come correttore di pH).

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

1 flaconcino di polvere.

1 flaconcino di solvente.

3 flaconcini di polvere.

3 flaconcini di solvente.

10 flaconcini di polvere.

10 flaconcini di solvente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale ricostituito.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/001 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.
1 flaconcino di solvente.

EU/1/07/396/002 3 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.
3 flaconcini di solvente.

EU/1/07/396/003 10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.
10 flaconcini di solvente.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto
Lotto di solvente

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pergoveris 150 ui/75 ui

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PERGOVERIS 150 UI/75 UI, ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pergoveris 150 UI/75 UI polvere per soluzione iniettabile
follitropina alfa/lutropina alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 UI r-hFSH/75 UI r-hLH

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Pergoveris
acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**PERGOVERIS (300 UI + 150 UI)/0,48 ML SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita 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.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, arginina monocloridrato, polossamero 188, metionina, fenolo, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido e acido fosforico concentrato (come correttore di pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**Soluzione iniettabile**

1 penna preriempita multidose da 0,48 mL di soluzione
5 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

pergoveris (300 ui + 150 ui)/0,48 ml penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**PERGOVERIS (300 UI + 150 UI)/0,48 ML SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA
PRERIEMPITA, ETICHETTA DELLA PENNA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL per iniezione
follitropina alfa/lutropina alfa
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 UI r-hFSH-150 UI r-hLH/0,48 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

PERGOVERIS (450 UI + 225 UI)/0,72 ML SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita 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.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, arginina monocloridrato, polossamero 188, metionina, fenolo, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido e acido fosforico concentrato (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita multidose da 0,72 mL di soluzione
7 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

pergoveris (450 ui + 225 ui)/0,72 ml penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**PERGOVERIS (450 UI + 225 UI)/0,72 ML SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA
PRERIEMPITA, ETICHETTA DELLA PENNA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pergoveris (450 ui + 225 ui)/0,72 mL per iniezione
follitropina alfa/lutropina alfa
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

450 UI r-hFSH-225 UI r-hLH/0,72 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**PERGOVERIS (900 UI + 450 UI)/1,44 ML SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita 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.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, arginina monocloridrato, polossamero 188, metionina, fenolo, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido e acido fosforico concentrato (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**Soluzione iniettabile**

1 penna preriempita multidose da 1,44 mL di soluzione
14 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/396/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

pergoveris (900 ui + 450 ui)/1,44 ml penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**PERGOVERIS (900 UI + 450 UI)/1,44 ML SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA
PRERIEMPITA, ETICHETTA DELLA PENNA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pergoveris (900 ui + 450 ui)/1,44 mL per iniezione
follitropina alfa/lutropina alfa
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Periodo di validità dopo il primo utilizzo: 28 giorni

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

900 UI r-hFSH- 450 UI r-hLH/1,44 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Pergoveris 150 UI/75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile follitropina alfa/lutropina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris
3. Come usare Pergoveris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pergoveris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve

Cos'è Pergoveris

Pergoveris contiene due diversi principi attivi che prendono il nome di "follitropina alfa" e "lutropina alfa". Entrambi appartengono alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine", che sono coinvolti nella riproduzione e nella fertilità.

A cosa serve Pergoveris

Questo medicinale è utilizzato per stimolare lo sviluppo dei follicoli (ciascuno dei quali contiene un ovulo) nelle ovaie. Questo per aiutarla a restare incinta. È destinato all'uso in donne adulte (età uguale o superiore ai 18 anni) con bassi livelli (grave insufficienza) di "ormone follicolostimolante" (*follicle stimulating hormone*, FSH) e "ormone luteinizzante" (*luteinising hormone*, LH). In genere queste donne sono infertili.

Come funziona Pergoveris

I principi attivi contenuti in Pergoveris sono copie degli ormoni naturali FSH e LH. Nell'organismo:

- FSH stimola la produzione di ovuli
- LH stimola il rilascio di ovuli.

Sostituendo gli ormoni mancanti, Pergoveris consente alle donne con bassi livelli di FSH e LH di sviluppare un follicolo. Questo rilascerà quindi un ovulo, dopo un'iniezione dell'ormone "gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG)". Tutto questo aiuta le donne a restare incinte.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente valutata la fertilità della coppia da un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Non usi Pergoveris

- se è allergica all'ormone follicolostimolante (FSH), all'ormone luteinizzante (LH) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è affetta da tumore cerebrale (dell'ipotalamo o dell'ipofisi)
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
- se ha sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
- se ha un cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
- se è affetta da una condizione che renderebbe impossibile una normale gravidanza, ad esempio una menopausa precoce o malformazioni dell'apparato riproduttivo, o tumori benigni dell'utero.

Non usi questo medicinale se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Pergoveris.

Porfiria

Si rivolga al medico prima di iniziare il trattamento. Se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole,
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrebbe raccomandarle di interrompere il trattamento.

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

Questo medicinale stimola l'ovaio. Ciò aumenta il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4 "Effetti indesiderati più gravi").

Se siete pazienti anovulatorie e se la dose raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS grave è meno probabile. Il trattamento con Pergoveris solo in rari casi causa una OHSS grave. Questa è più probabile se viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione (vedere paragrafo 3 "Quale dose utilizzare" per maggiori dettagli). Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici (misurazioni dell'estradiolo), prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla

Durante l'uso di Pergoveris ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di Pergoveris nei tempi corretti.

Per minimizzare il rischio di gravidanza multipla, si raccomanda di eseguire ecografie ed analisi del sangue.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Gravidanza ectopica

Le donne che hanno avuto tube di Falloppio ostruite o danneggiate (disturbi alle tube) sono a rischio di gravidanze con embrione impiantato al di fuori dell'utero (gravidanza ectopica), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Si rivolga al medico prima di usare Pergoveris se lei ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia. Potrebbe essere a maggior rischio di coaguli oppure i coaguli esistenti potrebbero peggiorare durante il trattamento con Pergoveris.

Tumori degli organi sessuali

Sono stati segnalati casi di tumori alle ovaie o ad altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità.

Reazioni allergiche

Sono stati riscontrati casi isolati di reazioni allergiche non gravi a Pergoveris. Se ha mai avuto questo tipo di reazione a medicinali simili, informi il medico prima di usare Pergoveris.

Bambini e adolescenti

L'uso di Pergoveris non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Pergoveris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Pergoveris non deve essere utilizzato con altri medicinali nella stessa iniezione, ad eccezione della follitropina alfa, se prescritta dal medico.

Gravidanza e allattamento

Non usi Pergoveris durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Pergoveris contiene sodio

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

3. Come usare Pergoveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come usare il medicinale

- Pergoveris deve essere somministrato con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scelga ogni giorno un diverso punto di iniezione.
- Viene fornito sotto forma di polvere e liquido, che deve miscelare insieme e utilizzare subito.
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come preparare e iniettare questo medicinale. Supervisioneranno la sua prima iniezione.
- Se sono persuasi del fatto che può somministrare Pergoveris in tutta sicurezza, può preparare e iniettare il medicinale a casa. Nel farlo, legga con attenzione e segua le istruzioni di seguito denominate "Come preparare e usare la polvere e la soluzione di Pergoveris".

Quale dose utilizzare

La dose iniziale abituale di Pergoveris è di un flaconcino al giorno.

- In base alla sua risposta, il medico potrebbe decidere di aggiungere ogni giorno una dose di una preparazione autorizzata di follitropina alfa all'iniezione di Pergoveris. In questo caso, la dose di follitropina alfa viene generalmente aumentata ogni 7 o 14 giorni da 37,5 a 75 UI.
- Il trattamento viene proseguito fino a ottenere la risposta desiderata. Vale a dire quando ha sviluppato un follicolo adeguato, come valutato dalle ecografie e dai test ematici.
- Ciò potrebbe richiedere fino a 5 settimane.

Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di gonadotropina corionica umana (hCG) 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Pergoveris. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell'iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa, è possibile eseguire l'inseminazione intrauterina o un'altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrata l'hCG (vedere paragrafo 2 "Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)"). In questo caso, il medico le somministrerà una dose inferiore di follitropina alfa nel ciclo successivo.

Come preparare e usare la polvere e il solvente di Pergoveris

Prima di iniziare la preparazione, legga per intero queste istruzioni:

Pratichi l'autoiniezione ogni giorno alla stessa ora.

1. Lavarsi le mani e cercare una superficie pulita

- È importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Sono posti adatti un tavolo o il piano di lavoro della cucina puliti.

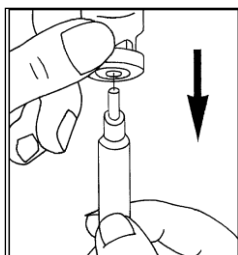
2. Preparare e disporre su una superficie tutto l'occorrente:

- 1 flaconcino contenente Pergoveris polvere
- 1 flaconcino contenente l'acqua per soluzioni iniettabili (solvente)

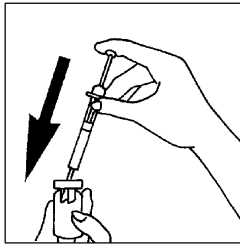
Non sono forniti nella confezione:

- 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool
- 1 siringa vuota per l'iniezione
- 1 ago per la preparazione
- 1 un ago sottile per iniezioni sottocutanee
- un apposito contenitore per l'eliminazione di vetri e aghi

3. Preparare la soluzione

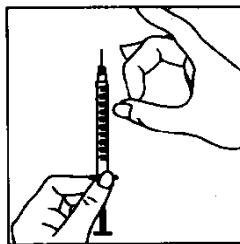


- Togliere la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino riempito con acqua (flaconcino di solvente).
- Collegare l'ago per la preparazione alla siringa vuota per l'iniezione.
- Aspirare un po' d'aria all'interno della siringa tirando lo stantuffo fino al segno indicante 1 mL circa.
- Inserire l'ago nel flaconcino, premere lo stantuffo per espellere l'aria.
- Capovolgere il flaconcino ed aspirare lentamente tutta l'acqua (solvente).
- Rimuovere la siringa dal flaconcino e posarla delicatamente. Non toccare l'ago ed evitare che venga a contatto con una superficie qualsiasi.



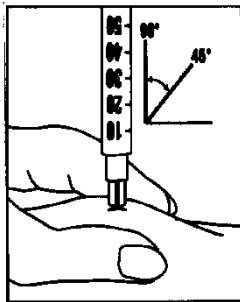
- Togliere la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino contenente la polvere di Pergoveris.
- Prendere la siringa e iniettare lentamente il contenuto della siringa nel flaconcino di polvere.
- Roteare gentilmente senza togliere la siringa. Non agitare.
- Dopo che la polvere si è sciolta (il che dovrebbe avvenire immediatamente), controllare che la soluzione ottenuta sia limpida e priva di particelle.
- Capovolgere il flaconcino e ri-aspirare lentamente la soluzione nella siringa. Controllare eventuali particelle come in precedenza e, se la soluzione non è limpida, non usarla.

4. Preparare la siringa per l'iniezione



- Sostituire l'ago con l'ago sottile per l'iniezione.
- Eliminare eventuali bolle d'aria: se vede bolle d'aria nella siringa, la tenga con l'ago verso l'alto, e picchietti leggermente la siringa finché tutta l'aria si raccoglierà in alto. Spinga leggermente il pistone della siringa finché le bolle d'aria non saranno espulse.

5. Iniettare la dose



- Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o infermiere devono averla già informata sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.
- Pulire l'area dell'iniezione con alcool con un movimento circolare.
- Tenere fermamente fra le dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo freccia.
- Iniettare la soluzione sottocute, come le è stato insegnato. Non iniettare direttamente in una vena.
- Iniettare la soluzione premendo lentamente il pistone della siringa. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione.
- Quindi, rimuovere l'ago e pulire la pelle con un nuovo batuffolo imbevuto d'alcool operando un movimento circolare.

6. Dopo l'iniezione

Eliminazione degli oggetti usati: una volta terminata l'iniezione, gettare immediatamente tutti gli aghi e i flaconcini vuoti nel contenitore per rifiuti taglienti. Deve essere eliminata qualsiasi soluzione non utilizzata.

Se usa più Pergoveris di quanto deve

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS. Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l'hCG (vedere paragrafo 2 "Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)").

Se dimentica di usare Pergoveris

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più gravi

Contatti immediatamente il medico se nota uno degli effetti indesiderati elencati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'uso di Pergoveris.

Reazioni allergiche

Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS)

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero reagire in maniera eccessiva al trattamento e sviluppare grandi sacche di liquido o cisti (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). Questo effetto indesiderato è comune. In tal caso, il medico dovrà visitarla prima possibile.
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell'addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono interessare fino a 1 persona su 1 000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), generalmente con OHSS grave. Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto. In casi rari, ciò può accadere anche indipendentemente dalla OHSS (vedere paragrafo 2 “Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)”).

Gli altri effetti indesiderati comprendono

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche)
- cefalea
- reazioni locali della sede di iniezione come dolore, prurito, lividi, gonfiore o irritazione.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore mammario
- nausea o vomito
- dolore addominale o pelvico
- crampi o gonfiore addominali

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000)

- L'asma può peggiorare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pergoveris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione.

Non usi Pergoveris se nota segni visibili di deterioramento.

La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pergoveris

I principi attivi sono follitropina alfa e lutropina alfa.

- Un flaconcino contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa e 75 UI (equivalenti a 3 microgrammi) di lutropina alfa.
- Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 150 UI di follitropina alfa e 75 UI di lutropina alfa per millilitro.

Gli altri componenti sono

- Saccarosio, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, metionina, polisorbato 20, oltre ad acido fosforico concentrato e sodio idrossido per la regolazione del pH.

Descrizione dell'aspetto di Pergoveris e contenuto della confezione

- Pergoveris si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile.
- La polvere è un granulo di liofilizzato bianco o biancastro in un flaconcino di vetro con tappo di gomma bromobutilica contenente 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa e 75 UI (equivalenti a 3 microgrammi) di lutropina alfa.
- Il solvente è un liquido limpido incolore in un flaconcino di vetro contenente 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
- Pergoveris è fornito in confezioni da 1, 3 e 10 flaconcini di polvere con il corrispondente numero di flaconcini di solvente (1, 3 e 10 flaconcini). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris
3. Come usare Pergoveris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pergoveris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve

Cos'è Pergoveris

Pergoveris contiene due diversi principi attivi che prendono il nome di "follitropina alfa" e "lutropina alfa". Entrambi appartengono alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine", che sono coinvolti nella riproduzione e nella fertilità.

A cosa serve Pergoveris

Questo medicinale è utilizzato per stimolare lo sviluppo dei follicoli (ciascuno dei quali contiene un ovulo) nelle ovaie. Questo per aiutarla a restare incinta. È destinato all'uso in donne adulte (età uguale o superiore ai 18 anni) con bassi livelli (grave insufficienza) di "ormone follicolostimolante" (*follicle stimulating hormone*, FSH) e "ormone luteinizzante" (*luteinising hormone*, LH). In genere queste donne sono infertili.

Come funziona Pergoveris

I principi attivi contenuti in Pergoveris sono copie degli ormoni naturali FSH e LH. Nell'organismo:

- FSH stimola la produzione di ovuli
- LH stimola il rilascio di ovuli.

Sostituendo gli ormoni mancanti, Pergoveris consente alle donne con bassi livelli di FSH e LH di sviluppare un follicolo. Questo rilascerà quindi un ovulo, dopo un'iniezione dell'ormone "gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG)". Tutto questo aiuta le donne a restare incinte.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente valutata la fertilità della coppia da un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Non usi Pergoveris

- se è allergica all'ormone follicolostimolante (FSH), all'ormone luteinizzante (LH) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è affetta da tumore cerebrale (dell'ipotalamo o dell'ipofisi)
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
- se ha sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
- se ha un cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
- se è affetta da una condizione che renderebbe impossibile una normale gravidanza, ad esempio una menopausa precoce o malformazioni dell'apparato riproduttivo, o tumori benigni dell'utero.

Non usi questo medicinale se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Pergoveris.

Porfiria

Si rivolga al medico prima di iniziare il trattamento. Se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole,
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrebbe raccomandarle di interrompere il trattamento.

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

Questo medicinale stimola l'ovaio. Ciò aumenta il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4 "Effetti indesiderati più gravi").

Se siete pazienti anovulatorie e se la dose raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS grave è meno probabile. Il trattamento con Pergoveris solo in rari casi causa una OHSS grave. Questa è più probabile se viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione (vedere paragrafo 3 "Quale dose utilizzare" per maggiori dettagli). Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici (misurazioni dell'estradiolo), prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla

Durante l'uso di Pergoveris ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di Pergoveris nei tempi corretti.

Per minimizzare il rischio di gravidanza multipla, si raccomanda di eseguire ecografie ed analisi del sangue.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Gravidanza ectopica

Le donne che hanno avuto tube di Falloppio ostruite o danneggiate (disturbi alle tube) sono a rischio di gravidanze con embrione impiantato al di fuori dell'utero (gravidanza ectopica), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Si rivolga al medico prima di usare Pergoveris se lei ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia. Potrebbe essere a maggior rischio di coaguli oppure i coaguli esistenti potrebbero peggiorare durante il trattamento con Pergoveris.

Tumori degli organi sessuali

Sono stati segnalati casi di tumori alle ovaie o ad altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità.

Reazioni allergiche

Sono stati riscontrati casi isolati di reazioni allergiche non gravi a Pergoveris. Se ha mai avuto questo tipo di reazione a medicinali simili, informi il medico prima di usare Pergoveris.

Bambini e adolescenti

L'uso di Pergoveris non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Pergoveris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Pergoveris non deve essere utilizzato con altri medicinali nella stessa iniezione. È possibile utilizzare Pergoveris con una preparazione autorizzata di follitropina alfa come iniezioni separate, se prescritto dal medico.

Gravidanza e allattamento

Non usi Pergoveris durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Pergoveris contiene sodio

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

3. Come usare Pergoveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come usare il medicinale

- Pergoveris deve essere somministrato con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scelga ogni giorno un diverso punto di iniezione.
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come utilizzare la penna preimpilata Pergoveris per iniettare il medicinale.
- Se sono persuasi del fatto che può somministrare Pergoveris in tutta sicurezza, può preparare e iniettare il medicinale a casa.

- Se Pergoveris viene somministrato autonomamente, leggere e seguire attentamente quanto riportato nelle “Istruzioni per l’uso”.

Quale dose utilizzare

Il regime di trattamento ha inizio con la dose raccomandata di Pergoveris, pari a 150 Unità Internazionali (UI) di follitropina alfa e 75 UI di lutropina alfa, da somministrare quotidianamente.

- In base alla sua risposta, il medico potrebbe decidere di aggiungere ogni giorno una dose di una preparazione autorizzata di follitropina alfa all’iniezione di Pergoveris. In questo caso, la dose di follitropina alfa viene generalmente aumentata ogni 7 o 14 giorni da 37,5 a 75 UI.
- Il trattamento viene proseguito fino a ottenere la risposta desiderata. Vale a dire quando ha sviluppato un follicolo adeguato, come valutato dalle ecografie e dai test ematici.
- Ciò potrebbe richiedere fino a 5 settimane.

Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di gonadotropina corionica umana (hCG) 24-48 ore dopo l’ultima iniezione di Pergoveris. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa, è possibile eseguire l’inseminazione intrauterina o un’altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrata l’hCG (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). In questo caso, il medico le somministrerà una dose inferiore di follitropina alfa nel ciclo successivo.

Se usa più Pergoveris di quanto deve

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS. Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l’hCG (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”).

Se dimentica di usare Pergoveris

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più gravi

Contatti immediatamente il medico se nota uno degli effetti indesiderati elencati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l’uso di Pergoveris.

Reazioni allergiche

Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS)

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero reagire in maniera eccessiva al trattamento e sviluppare grandi sacche di liquido o cisti (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). Questo effetto indesiderato è comune. In tal caso, il medico dovrà visitarla prima possibile.
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono interessare fino a 1 persona su 1 000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), generalmente con OHSS grave. Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto. In casi rari, ciò può accadere anche indipendentemente dalla OHSS (vedere paragrafo 2 “Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)”).

Gli altri effetti indesiderati comprendono

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)
- cefalea
- reazioni locali della sede di iniezione come dolore, prurito, lividi, gonfiore o irritazione.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore mammario
- nausea o vomito
- dolore addominale o pelvico
- crampi o gonfiore addominali

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000)

- L’asma può peggiorare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pergoveris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperta, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 28 giorni fuori dal frigorifero (a 25 °C). Non usare l’eventuale medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Non usi Pergoveris se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene delle particelle o se non appare limpido.

Dopo l'iniezione, smaltire l'ago usato in modo sicuro.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pergoveris

I principi attivi sono follitropina alfa e lutropina alfa.

- Ogni penna preriempita di Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL contiene 300 UI (Unità Internazionali) di follitropina alfa e 150 UI di lutropina alfa in 0,48 mL e può erogare due dosi di Pergoveris 150 UI/75 UI.

Gli altri componenti sono

- Saccarosio, arginina monocloridrato, polossamero 188, metionina, fenolo, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Sono aggiunte piccole quantità di acido fosforico concentrato e sodio idrossido per mantenere i livelli di acidità (livelli di pH) normali.

Descrizione dell'aspetto di Pergoveris e contenuto della confezione

Pergoveris si presenta come soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente gialla, in una penna preriempita multidose:

- Pergoveris (300 UI + 150 UI)/0,48 mL viene fornito in confezioni contenenti 1 penna preriempita multidose e 5 aghi per iniezione monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso

Pergoveris

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL

Soluzione iniettabile in penna preriempita
Follitropina alfa/Lutropina alfa

Informazioni importanti sulla penna preriempita Pergoveris

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriempita Pergoveris.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriempita Pergoveris è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriempita Pergoveris solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriempite Pergoveris le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.
- La penna è fornita in 3 diverse formulazioni multidose:
 - (300 UI + 150 UI)/0,48 mL
 - Contiene 0,48 mL di soluzione di Pergoveris
 - Contiene 300 UI di follitropina alfa e 150 UI di lutropina alfa.
 - (450 UI + 225 UI)/0,72 mL
 - Contiene 0,72 mL di soluzione di Pergoveris
 - Contiene 450 UI di follitropina alfa e 225 UI di lutropina alfa.
 - (900 UI + 450 UI)/1,44 mL
 - Contiene 1,44 mL di soluzione di Pergoveris
 - Contiene 900 UI di follitropina alfa e 450 UI di lutropina alfa.

Nota:

- La dose massima che si può impostare è 300 UI per la formulazione da (300 UI + 150 UI)/0,48 mL.
- La dose massima che si può impostare è 450 UI sia per la formulazione da (450 UI + 225 UI)/0,72 mL che per quella da (900 UI + 450 UI)/1,44 mL.
- La manopola per l'impostazione della dose ruota con incrementi di 12,5 UI per raggiungere la dose desiderata.

Fare riferimento al Foglio illustrativo per maggiori informazioni sul regime posologico raccomandato e seguire sempre la dose raccomandata dall'operatore sanitario di riferimento.

- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.

- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:

- a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).

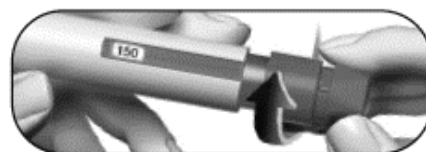


Fig. 1

- b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

Non riutilizzi gli aghi.

Non condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

Non usi la penna preriempita Pergoveris se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita Pergoveris

Alla fine delle Istruzioni per l'uso è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

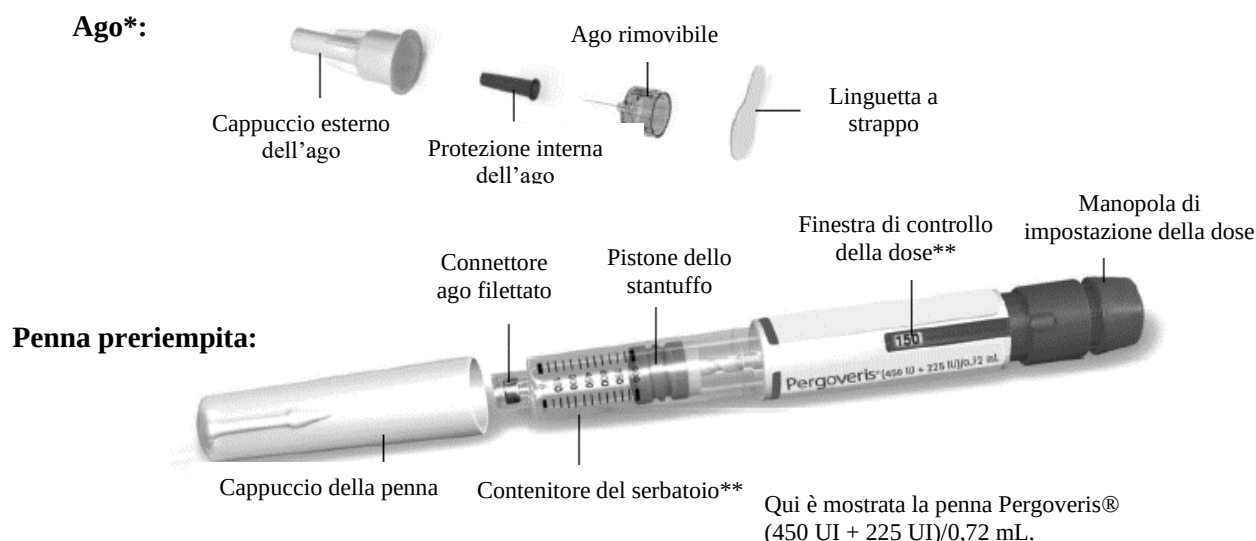
- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella sezione "**Quantità da iniettare**" alla riga seguente (colonna 6).

Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento usando una penna da (450 UI + 225 UI)/0,72 mL:

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescritta	Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	7 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	8
#1	10/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/75 UI	150	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
#2	11/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/75 UI	150	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
#3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	225 UI/112,5 UI	225	☐ se "0", iniezione completa	☒ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità75.....con una penna nuova
#3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	N/D	75	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova

Acquisire familiarità con la penna preriempita Pergoveris



*Solo a scopo illustrativo. Gli aghi forniti possono avere un aspetto leggermente diverso.

I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

Passaggio 1 Preparare l'occorrente

- 1.1** Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

Non usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

- 1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.
- 1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):
- Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).
- 1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).
- 1.5 Prelevare la penna preriempita Pergoveris dalla confezione con una mano.

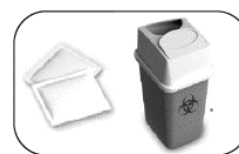


Fig. 4

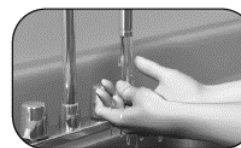


Fig. 5

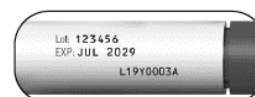


Fig. 6

Non usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

- 1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia Pergoveris.
- 1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

Non usare la penna preriempita Pergoveris se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta Pergoveris.

Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
- 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.
- Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.
- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

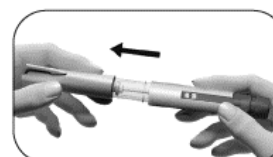


Fig. 7



Fig. 8

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

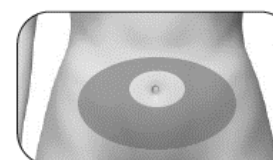


Fig. 9

Non toccare o coprire la pelle appena pulita.

Passaggio 3 Collegare l'ago

Importante: accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione.

L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).

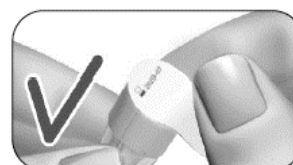


Fig. 10

3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).

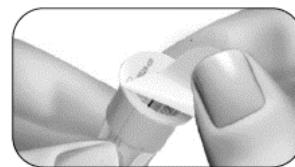


Fig. 11

Non utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita Pergoveris fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

Non stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

Non gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita Pergoveris con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna (Figura 16).

Non rimettere la protezione interna dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido (Figura 17).



Fig. 12

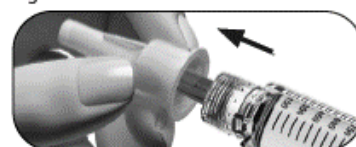


Fig. 13



Fig. 14

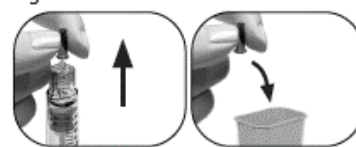


Fig. 15

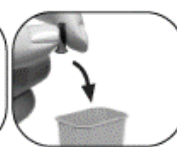


Fig. 16

Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido. - Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al Passaggio 4 Impostare la dose. - Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti alla sezione seguente per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.
Riutilizzo una penna	NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al Passaggio 4 Impostare la dose.

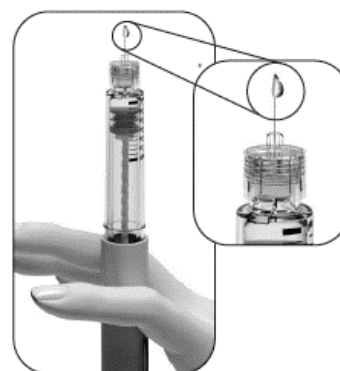
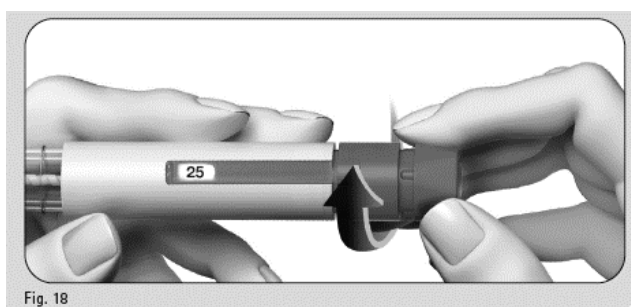
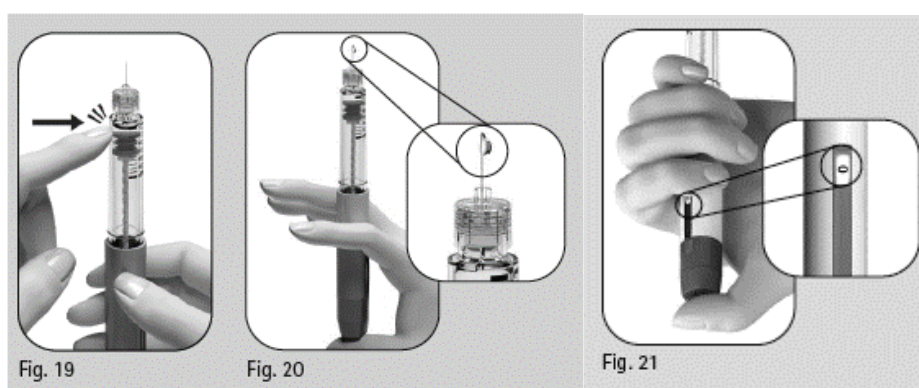


Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la **finestra di controllo della dose** non indica **“25”** (Figura 18).
 - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
 3. Picchiare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19).
 4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
 5. Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi **“0”** (Figura 21).
 6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.
- In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

Passaggio 4 Impostare la dose

- 4.1 Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
 - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

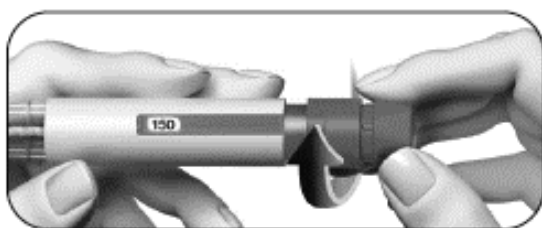


Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

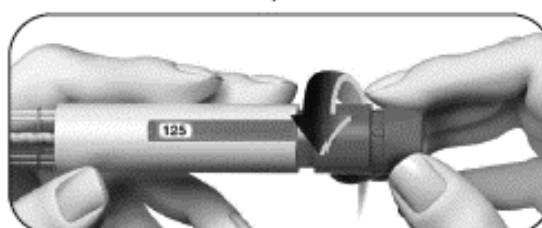


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

4.2 Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi **l'intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

Passaggio 5 Iniettare la dose

Importante: iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

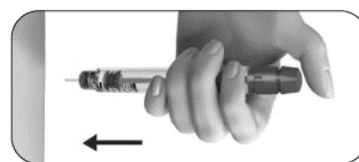


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose. **Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

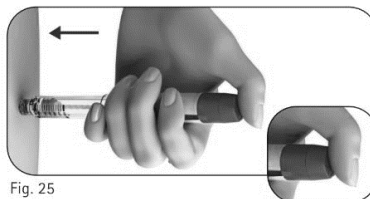


Fig. 25

Nota: quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.

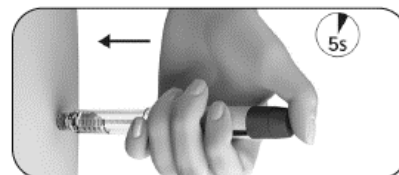


Fig. 26

Non rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

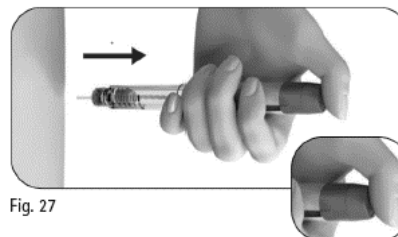


Fig. 27

Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preriempita Pergoveris con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).

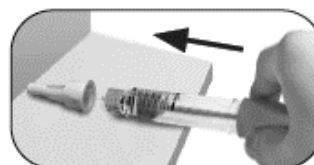


Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31). Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.

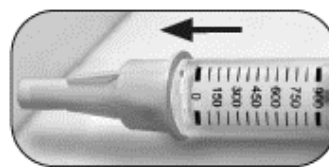


Fig. 29

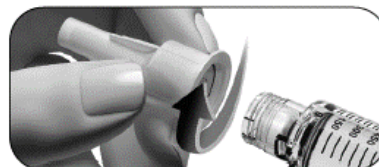


Fig. 30

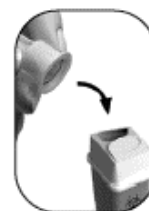


Fig. 31

Non riutilizzare o condividere un ago già usato.

Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
 - Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).

Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente. Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita Pergoveris è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.

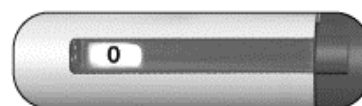


Fig. 32

- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
 - La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).
 - Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.



Fig. 33

Passaggio 8 Conservare la penna preriempita Pergoveris

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).

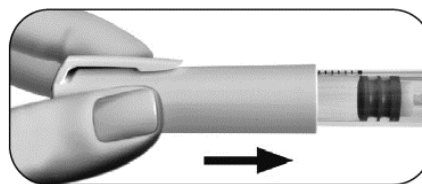


Fig. 34

- 8.2 Conservare la penna nella confezione originale in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.

8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

Non conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

Non riutilizzare la penna preriempita Pergoveris se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

Diario del trattamento con la penna preriempita Pergoveris

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescri- tta	6 7 8 Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	
	/	:					
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il:

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris
3. Come usare Pergoveris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pergoveris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve

Cos'è Pergoveris

Pergoveris contiene due diversi principi attivi che prendono il nome di "follitropina alfa" e "lutropina alfa". Entrambi appartengono alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine", che sono coinvolti nella riproduzione e nella fertilità.

A cosa serve Pergoveris

Questo medicinale è utilizzato per stimolare lo sviluppo dei follicoli (ciascuno dei quali contiene un ovulo) nelle ovaie. Questo per aiutarla a restare incinta. È destinato all'uso in donne adulte (età uguale o superiore ai 18 anni) con bassi livelli (grave insufficienza) di "ormone follicolostimolante" (*follicle stimulating hormone*, FSH) e "ormone luteinizzante" (*luteinising hormone*, LH). In genere queste donne sono infertili.

Come funziona Pergoveris

I principi attivi contenuti in Pergoveris sono copie degli ormoni naturali FSH e LH. Nell'organismo:

- FSH stimola la produzione di ovuli
- LH stimola il rilascio di ovuli.

Sostituendo gli ormoni mancanti, Pergoveris consente alle donne con bassi livelli di FSH e LH di sviluppare un follicolo. Questo rilascerà quindi un ovulo, dopo un'iniezione dell'ormone "gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG)". Tutto questo aiuta le donne a restare incinte.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente valutata la fertilità della coppia da un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Non usi Pergoveris

- se è allergica all'ormone follicolostimolante (FSH), all'ormone luteinizzante (LH) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è affetta da tumore cerebrale (dell'ipotalamo o dell'ipofisi)
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
- se ha sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
- se ha un cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
- se è affetta da una condizione che renderebbe impossibile una normale gravidanza, ad esempio una menopausa precoce o malformazioni dell'apparato riproduttivo, o tumori benigni dell'utero.

Non usi questo medicinale se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Pergoveris.

Porfiria

Si rivolga al medico prima di iniziare il trattamento. Se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole,
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrebbe raccomandarle di interrompere il trattamento.

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

Questo medicinale stimola l'ovaio. Ciò aumenta il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4 "Effetti indesiderati più gravi").

Se siete pazienti anovulatorie e se la dose raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS grave è meno probabile. Il trattamento con Pergoveris solo in rari casi causa una OHSS grave. Questa è più probabile se viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione (vedere paragrafo 3 "Quale dose utilizzare" per maggiori dettagli). Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici (misurazioni dell'estradiolo), prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla

Durante l'uso di Pergoveris ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di Pergoveris nei tempi corretti.

Per minimizzare il rischio di gravidanza multipla, si raccomanda di eseguire ecografie ed analisi del sangue.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Gravidanza ectopica

Le donne che hanno avuto tube di Falloppio ostruite o danneggiate (disturbi alle tube) sono a rischio di gravidanze con embrione impiantato al di fuori dell'utero (gravidanza ectopica), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Si rivolga al medico prima di usare Pergoveris se lei ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia. Potrebbe essere a maggior rischio di coaguli oppure i coaguli esistenti potrebbero peggiorare durante il trattamento con Pergoveris.

Tumori degli organi sessuali

Sono stati segnalati casi di tumori alle ovaie o ad altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità.

Reazioni allergiche

Sono stati riscontrati casi isolati di reazioni allergiche non gravi a Pergoveris. Se ha mai avuto questo tipo di reazione a medicinali simili, informi il medico prima di usare Pergoveris.

Bambini e adolescenti

L'uso di Pergoveris non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Pergoveris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Pergoveris non deve essere utilizzato con altri medicinali nella stessa iniezione. È possibile utilizzare Pergoveris con una preparazione autorizzata di follitropina alfa come iniezioni separate, se prescritto dal medico.

Gravidanza e allattamento

Non usi Pergoveris durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Pergoveris contiene sodio

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

3. Come usare Pergoveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come usare il medicinale

- Pergoveris deve essere somministrato con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scelga ogni giorno un diverso punto di iniezione.
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come utilizzare la penna preriempita Pergoveris per iniettare il medicinale.
- Se sono persuasi del fatto che può somministrare Pergoveris in tutta sicurezza, può preparare e iniettare il medicinale a casa.

- Se Pergoveris viene somministrato autonomamente, leggere e seguire attentamente quanto riportato nelle “Istruzioni per l’uso”.

Quale dose utilizzare

Il regime di trattamento ha inizio con la dose raccomandata di Pergoveris, pari a 150 Unità Internazionali (UI) di follitropina alfa e 75 UI di lutropina alfa, da somministrare quotidianamente.

- In base alla sua risposta, il medico potrebbe decidere di aggiungere ogni giorno una dose di una preparazione autorizzata di follitropina alfa all’iniezione di Pergoveris. In questo caso, la dose di follitropina alfa viene generalmente aumentata ogni 7 o 14 giorni da 37,5 a 75 UI.
- Il trattamento viene proseguito fino a ottenere la risposta desiderata. Vale a dire quando ha sviluppato un follicolo adeguato, come valutato dalle ecografie e dai test ematici.
- Ciò potrebbe richiedere fino a 5 settimane.

Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di gonadotropina corionica umana (hCG) 24-48 ore dopo l’ultima iniezione di Pergoveris. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa, è possibile eseguire l’inseminazione intrauterina o un’altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrata l’hCG (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). In questo caso, il medico le somministrerà una dose inferiore di follitropina alfa nel ciclo successivo.

Se usa più Pergoveris di quanto deve

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS. Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l’hCG (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”).

Se dimentica di usare Pergoveris

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più gravi

Contatti immediatamente il medico se nota uno degli effetti indesiderati elencati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l’uso di Pergoveris.

Reazioni allergiche

Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS)

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero reagire in maniera eccessiva al trattamento e sviluppare grandi sacche di liquido o cisti (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). Questo effetto indesiderato è comune. In tal caso, il medico dovrà visitarla prima possibile.
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono interessare fino a 1 persona su 1 000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), generalmente con OHSS grave. Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto. In casi rari, ciò può accadere anche indipendentemente dalla OHSS (vedere paragrafo 2 “Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)”).

Gli altri effetti indesiderati comprendono

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)
- cefalea
- reazioni locali della sede di iniezione come dolore, prurito, lividi, gonfiore o irritazione.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore mammario
- nausea o vomito
- dolore addominale o pelvico
- crampi o gonfiore addominali

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000)

- L’asma può peggiorare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pergoveris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperta, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 28 giorni fuori dal frigorifero (a 25 °C). Non usare l’eventuale medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Non usi Pergoveris se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene delle particelle o se non appare limpido.

Dopo l'iniezione, smaltire l'ago usato in modo sicuro.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pergoveris

I principi attivi sono follitropina alfa e lutropina alfa.

- Ogni penna preriempita di Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL contiene 450 UI (Unità Internazionali) di follitropina alfa e 225 UI di lutropina alfa in 0,72 mL e può erogare tre dosi di Pergoveris 150 UI/75 UI.

Gli altri componenti sono

- Saccarosio, arginina monocloridrato, polossamero 188, metionina, fenolo, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Sono aggiunte piccole quantità di acido fosforico concentrato e sodio idrossido per mantenere i livelli di acidità (livelli di pH) normali.

Descrizione dell'aspetto di Pergoveris e contenuto della confezione

Pergoveris si presenta come soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente gialla, in una penna preriempita multidose:

- Pergoveris (450 UI + 225 UI)/0,72 mL viene fornito in confezioni contenenti 1 penna preriempita multidose e 7 aghi per iniezione monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso

Pergoveris

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL

Soluzione iniettabile in penna preriempita
Follitropina alfa/Lutropina alfa

Informazioni importanti sulla penna preriempita Pergoveris

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriempita Pergoveris.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriempita Pergoveris è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriempita Pergoveris solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriempite Pergoveris le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

- La penna è fornita in 3 diverse formulazioni multidose:

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL	• Contiene 0,48 mL di soluzione di Pergoveris
	• Contiene 300 UI di follitropina alfa e 150 UI di lutropina alfa.
(450 UI + 225 UI)/0,72 mL	• Contiene 0,72 mL di soluzione di Pergoveris
	• Contiene 450 UI di follitropina alfa e 225 UI di lutropina alfa.
(900 UI + 450 UI)/1,44 mL	• Contiene 1,44 mL di soluzione di Pergoveris
	• Contiene 900 UI di follitropina alfa e 450 UI di lutropina alfa.

Nota:

- La dose massima che si può impostare è 300 UI per la formulazione da (300 UI + 150 UI)/0,48 mL.
- La dose massima che si può impostare è 450 UI sia per la formulazione da (450 UI + 225 UI)/0,72 mL che per quella da (900 UI + 450 UI)/1,44 mL.
- La manopola per l'impostazione della dose ruota con incrementi di 12,5 UI per raggiungere la dose desiderata.

Fare riferimento al Foglio illustrativo per maggiori informazioni sul regime posologico raccomandato e seguire sempre la dose raccomandata dall'operatore sanitario di riferimento.

- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.

- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:

- a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).

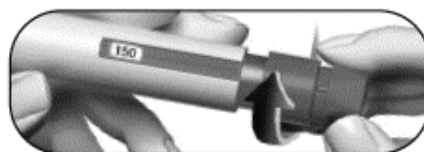


Fig. 1

- b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

Non riutilizzi gli aghi.

Non condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

Non usi la penna preriempita Pergoveris se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita Pergoveris

Alla fine delle Istruzioni per l'uso è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella sezione "**Quantità da iniettare**" alla riga seguente (colonna 6).

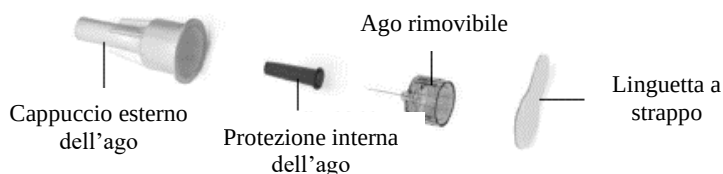
Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento usando una penna da (450 UI + 225 UI)/0,72 mL:

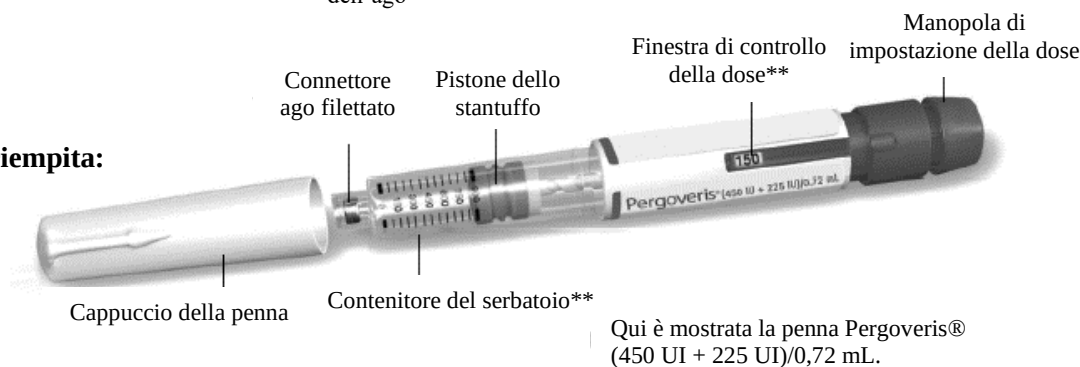
1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescritta	Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	7 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	8
#1	10/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/75 UI	150	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
#2	11/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/75 UI	150	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
#3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	225 UI/112,5 UI	225	☐ se "0", iniezione completa	☒ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità75.....con una penna nuova
#3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	N/D	75	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova

Acquisire familiarità con la penna preriempita Pergoveris

Ago*:



Penna preriempita:



*Solo a scopo illustrativo. Gli aghi forniti possono avere un aspetto leggermente diverso.

I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

Passaggio 1 Preparare l'occorrente

- 1.1 Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

Non usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

- 1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.
- 1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):
 - Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).
- 1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).
- 1.5 Prelevare la penna preriempita Pergoveris dalla confezione con una mano.

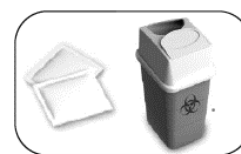


Fig. 4

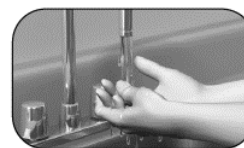


Fig. 5

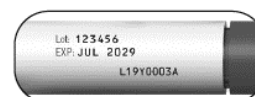


Fig. 6

Non usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

- 1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia Pergoveris.
- 1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

Non usare la penna preriempita Pergoveris se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta Pergoveris.

Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
 - 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.
- Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.
- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

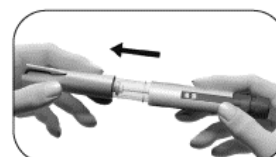


Fig. 7



Fig. 8

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

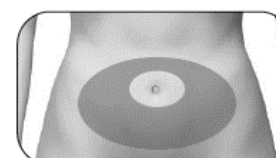


Fig. 9

Non toccare o coprire la pelle appena pulita.

Passaggio 3 Collegare l'ago

Importante: accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione.

L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).

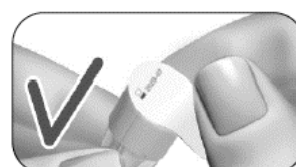


Fig. 10

3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).

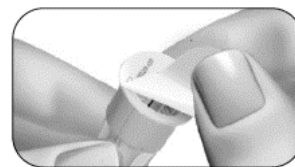


Fig. 11

Non utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita Pergoveris fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

Non stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

Non gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita Pergoveris con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna (Figura 16).

Non rimettere la protezione interna dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido (Figura 17).



Fig. 12

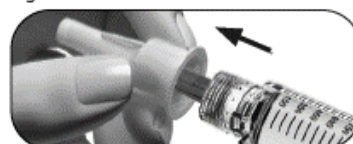


Fig. 13



Fig. 14

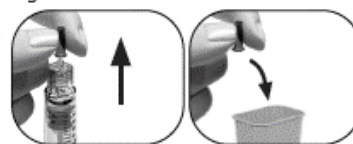


Fig. 15



Fig. 16

Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido. - Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al Passaggio 4 Impostare la dose. - Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti alla sezione seguente per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.
Riutilizzo una penna	NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al Passaggio 4 Impostare la dose.

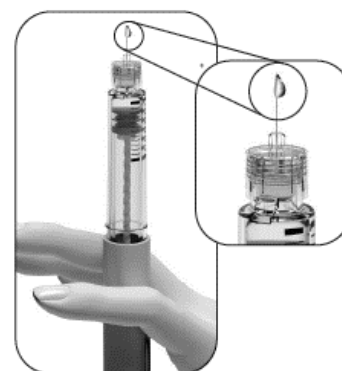
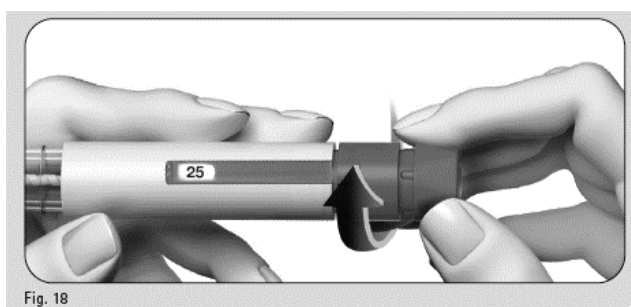
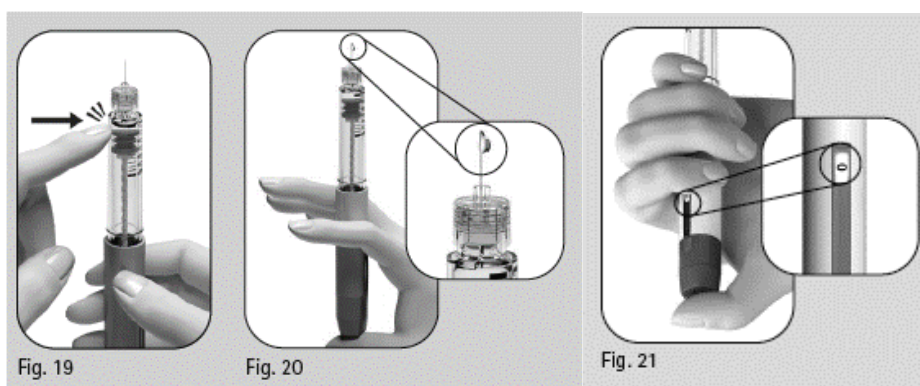


Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la **finestra di controllo della dose** non indica **“25”** (Figura 18).
 - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
 3. Picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19).
 4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
 5. Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi **“0”** (Figura 21).
 6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.
- In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

Passaggio 4 Impostare la dose

- 4.1 Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
 - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

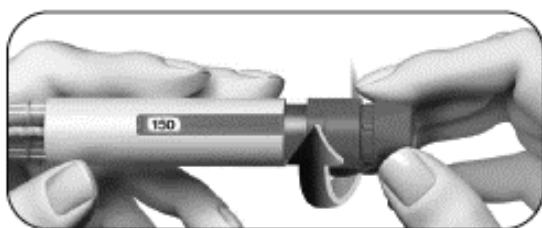


Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

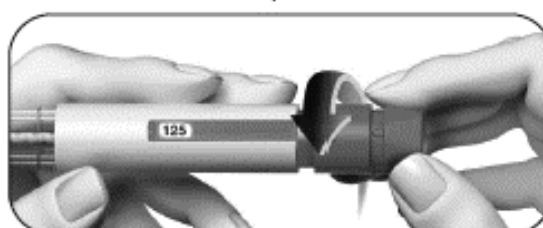


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

4.2 Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi **l'intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

Passaggio 5 Iniettare la dose

Importante: iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

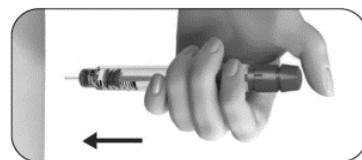


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose. **Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

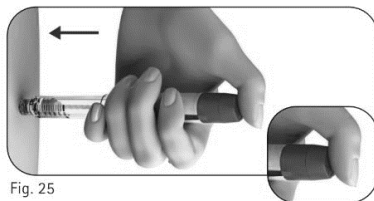


Fig. 25

Nota: quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.

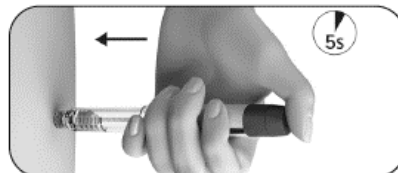


Fig. 26

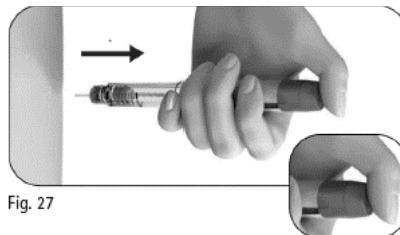


Fig. 27

Non rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preriempita Pergoveris con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).

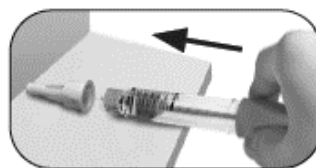


Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31). Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.

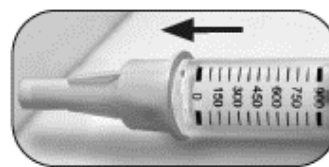


Fig. 29



Fig. 30

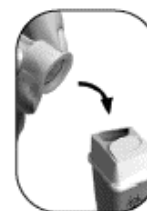


Fig. 31

Non riutilizzare o condividere un ago già usato.

Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
- Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).

Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente. Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita Pergoveris è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.

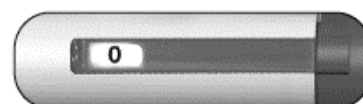


Fig. 32

- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
- La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).
 - Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.



Fig. 33

Passaggio 8 Conservare la penna preriempita Pergoveris

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).

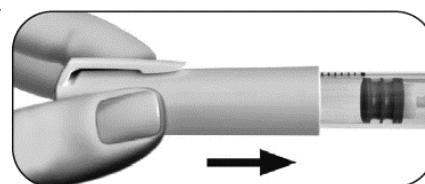


Fig. 34

- 8.2 Conservare la penna nella confezione originale in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.

8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

Non conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

Non riutilizzare la penna preriempita Pergoveris se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

Diario del trattamento con la penna preriempita Pergoveris

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescri- tta	6 7 8 Finestra di controllo della dose	
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione
	/	:				
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:			☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il:

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris
3. Come usare Pergoveris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pergoveris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pergoveris e a cosa serve

Cos'è Pergoveris

Pergoveris contiene due diversi principi attivi che prendono il nome di "follitropina alfa" e "lutropina alfa". Entrambi appartengono alla famiglia di ormoni chiamati "gonadotropine", che sono coinvolti nella riproduzione e nella fertilità.

A cosa serve Pergoveris

Questo medicinale è utilizzato per stimolare lo sviluppo dei follicoli (ciascuno dei quali contiene un ovulo) nelle ovaie. Questo per aiutarla a restare incinta. È destinato all'uso in donne adulte (età uguale o superiore ai 18 anni) con bassi livelli (grave insufficienza) di "ormone follicolostimolante" (*follicle stimulating hormone*, FSH) e "ormone luteinizzante" (*luteinising hormone*, LH). In genere queste donne sono infertili.

Come funziona Pergoveris

I principi attivi contenuti in Pergoveris sono copie degli ormoni naturali FSH e LH. Nell'organismo:

- FSH stimola la produzione di ovuli
- LH stimola il rilascio di ovuli.

Sostituendo gli ormoni mancanti, Pergoveris consente alle donne con bassi livelli di FSH e LH di sviluppare un follicolo. Questo rilascerà quindi un ovulo, dopo un'iniezione dell'ormone "gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin*, hCG)". Tutto questo aiuta le donne a restare incinte.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pergoveris

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente valutata la fertilità della coppia da un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità.

Non usi Pergoveris

- se è allergica all'ormone follicolostimolante (FSH), all'ormone luteinizzante (LH) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è affetta da tumore cerebrale (dell'ipotalamo o dell'ipofisi)
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nell'ovaio (cisti ovariche) di origine sconosciuta
- se ha sanguinamento vaginale di origine sconosciuta
- se ha un cancro dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
- se è affetta da una condizione che renderebbe impossibile una normale gravidanza, ad esempio una menopausa precoce o malformazioni dell'apparato riproduttivo, o tumori benigni dell'utero.

Non usi questo medicinale se soffre di una di queste condizioni. Se ha dubbi consulti il medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Pergoveris.

Porfiria

Si rivolga al medico prima di iniziare il trattamento. Se lei o un suo familiare soffre di porfiria (incapacità a degradare le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Informi immediatamente il medico se:

- la pelle diventa fragile e si riempie facilmente di vescicole, in particolare sulle aree frequentemente esposte al sole,
- ha dolore allo stomaco, alle braccia o alle gambe.

In questi casi il medico potrebbe raccomandarle di interrompere il trattamento.

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

Questo medicinale stimola l'ovaio. Ciò aumenta il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). In questo caso, i follicoli si sviluppano eccessivamente e si trasformano in cisti di grandi dimensioni. Informi immediatamente il medico se dovesse avvertire dolore al basso ventre, rapido aumento di peso, nausea o vomito o difficoltà a respirare; il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4 "Effetti indesiderati più gravi").

Se siete pazienti anovulatorie e se la dose raccomandata e lo schema di somministrazione sono ben seguiti, il rischio di OHSS grave è meno probabile. Il trattamento con Pergoveris solo in rari casi causa una OHSS grave. Questa è più probabile se viene somministrato un medicinale (contenente gonadotropina corionica umana – hCG) per indurre l'ovulazione (vedere paragrafo 3 "Quale dose utilizzare" per maggiori dettagli). Se sta sviluppando una OHSS, è possibile che il medico non le somministri l'hCG in questo ciclo di trattamento e le raccomandi di evitare i rapporti sessuali o di usare un contraccettivo di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici (misurazioni dell'estradiolo), prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla

Durante l'uso di Pergoveris ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può essere causa di complicanze per lei e i suoi bambini. Può ridurre il rischio di una gravidanza multipla utilizzando la dose corretta di Pergoveris nei tempi corretti.

Per minimizzare il rischio di gravidanza multipla, si raccomanda di eseguire ecografie ed analisi del sangue.

Aborto

Se si sottopone a procedure di riproduzione assistita o di stimolazione ovarica per la produzione di ovuli, il rischio di aborto è maggiore che nelle altre donne.

Gravidanza ectopica

Le donne che hanno avuto tube di Falloppio ostruite o danneggiate (disturbi alle tube) sono a rischio di gravidanze con embrione impiantato al di fuori dell'utero (gravidanza ectopica), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità.

Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)

Si rivolga al medico prima di usare Pergoveris se lei ha avuto coaguli nelle gambe o nei polmoni, un infarto o un ictus, o se questi eventi si sono verificati nella sua famiglia. Potrebbe essere a maggior rischio di coaguli oppure i coaguli esistenti potrebbero peggiorare durante il trattamento con Pergoveris.

Tumori degli organi sessuali

Sono stati segnalati casi di tumori alle ovaie o ad altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti regimi per il trattamento dell'infertilità.

Reazioni allergiche

Sono stati riscontrati casi isolati di reazioni allergiche non gravi a Pergoveris. Se ha mai avuto questo tipo di reazione a medicinali simili, informi il medico prima di usare Pergoveris.

Bambini e adolescenti

L'uso di Pergoveris non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Pergoveris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Pergoveris non deve essere utilizzato con altri medicinali nella stessa iniezione. È possibile utilizzare Pergoveris con una preparazione autorizzata di follitropina alfa come iniezioni separate, se prescritto dal medico.

Gravidanza e allattamento

Non usi Pergoveris durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Pergoveris contiene sodio

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

3. Come usare Pergoveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come usare il medicinale

- Pergoveris deve essere somministrato con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea). Per ridurre al minimo l'irritazione della pelle, scelga ogni giorno un diverso punto di iniezione.
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come utilizzare la penna preimpilata Pergoveris per iniettare il medicinale.
- Se sono persuasi del fatto che può somministrare Pergoveris in tutta sicurezza, può preparare e iniettare il medicinale a casa.

- Se Pergoveris viene somministrato autonomamente, leggere e seguire attentamente quanto riportato nelle “Istruzioni per l’uso”.

Quale dose utilizzare

Il regime di trattamento ha inizio con la dose raccomandata di Pergoveris, pari a 150 Unità Internazionali (UI) di follitropina alfa e 75 UI di lutropina alfa, da somministrare quotidianamente.

- In base alla sua risposta, il medico potrebbe decidere di aggiungere ogni giorno una dose di una preparazione autorizzata di follitropina alfa all’iniezione di Pergoveris. In questo caso, la dose di follitropina alfa viene generalmente aumentata ogni 7 o 14 giorni da 37,5 a 75 UI.
- Il trattamento viene proseguito fino a ottenere la risposta desiderata. Vale a dire quando ha sviluppato un follicolo adeguato, come valutato dalle ecografie e dai test ematici.
- Ciò potrebbe richiedere fino a 5 settimane.

Quando ottiene la risposta desiderata, le verrà praticata una singola iniezione di gonadotropina corionica umana (hCG) 24-48 ore dopo l’ultima iniezione di Pergoveris. I giorni più indicati per i rapporti sessuali sono il giorno dell’iniezione di hCG e il giorno successivo. In alternativa, è possibile eseguire l’inseminazione intrauterina o un’altra procedura di riproduzione medicalmente assistita, in base al giudizio del medico.

Se il suo organismo risponde eccessivamente, il trattamento verrà interrotto e non le sarà somministrata l’hCG (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). In questo caso, il medico le somministrerà una dose inferiore di follitropina alfa nel ciclo successivo.

Se usa più Pergoveris di quanto deve

Gli effetti di un sovradosaggio di Pergoveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS. Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l’hCG (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”).

Se dimentica di usare Pergoveris

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più gravi

Contatti immediatamente il medico se nota uno degli effetti indesiderati elencati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l’uso di Pergoveris.

Reazioni allergiche

Talvolta, le reazioni allergiche quali reazione cutanea, arrossamento, prurito, gonfiore del viso con difficoltà respiratorie, possono essere gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS)

- I dolori pelvici in combinazione con nausea o vomito possono essere sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero reagire in maniera eccessiva al trattamento e sviluppare grandi sacche di liquido o cisti (vedere paragrafo 2 “Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)”). Questo effetto indesiderato è comune. In tal caso, il medico dovrà visitarla prima possibile.
- La OHSS può diventare grave, con ovaie notevolmente ingrossate, ridotta produzione di urine, aumento di peso, difficoltà respiratoria e/o possibile accumulo di liquido nell’addome o nel torace. Questo effetto indesiderato non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- Raramente possono verificarsi complicanze della OHSS, come torsione ovarica o coagulazione del sangue (possono interessare fino a 1 persona su 1 000).
- Molto raramente si possono riscontrare complicanze gravi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici), generalmente con OHSS grave. Questo può causare dolore al torace, affanno, ictus o infarto. In casi rari, ciò può accadere anche indipendentemente dalla OHSS (vedere paragrafo 2 “Disturbi della coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)”).

Gli altri effetti indesiderati comprendono

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sacche di liquido nell’ovaio (cisti ovariche)
- cefalea
- reazioni locali della sede di iniezione come dolore, prurito, lividi, gonfiore o irritazione.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore mammario
- nausea o vomito
- dolore addominale o pelvico
- crampi o gonfiore addominali

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000)

- L’asma può peggiorare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pergoveris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperta, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 28 giorni fuori dal frigorifero (a 25 °C). Non usare l’eventuale medicinale rimasto nella penna preriempita dopo 28 giorni.

Non usi Pergoveris se nota segni visibili di deterioramento, se il liquido contiene delle particelle o se non appare limpido.

Dopo l'iniezione, smaltire l'ago usato in modo sicuro.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pergoveris

I principi attivi sono follitropina alfa e lutropina alfa.

- Ogni penna preriempita di Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL contiene 900 UI (Unità Internazionali) di follitropina alfa e 450 UI di lutropina alfa in 1,44 mL e può erogare sei dosi di Pergoveris 150 UI/75 UI.

Gli altri componenti sono

- Saccarosio, arginina monocloridrato, polossamero 188, metionina, fenolo, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Sono aggiunte piccole quantità di acido fosforico concentrato e sodio idrossido per mantenere i livelli di acidità (livelli di pH) normali.

Descrizione dell'aspetto di Pergoveris e contenuto della confezione

Pergoveris si presenta come soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente gialla, in una penna preriempita multidose:

- Pergoveris (900 UI + 450 UI)/1,44 mL viene fornito in confezioni contenenti 1 penna preriempita multidose e 14 aghi per iniezione monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso

Pergoveris

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL

Soluzione iniettabile in penna preriempita
Follitropina alfa/Lutropina alfa

Informazioni importanti sulla penna preriempita Pergoveris

- Legga le Istruzioni per l'uso e il Foglio illustrativo prima di utilizzare la penna preriempita Pergoveris.
- Segua sempre tutte le istruzioni riportate in queste Istruzioni per l'uso e fornitele dal suo operatore sanitario di riferimento, dal momento che queste potrebbero differire da quelle utilizzate in passato. Queste informazioni le consentiranno di evitare errori nel trattamento, infezioni provocate da puntura di ago o ferite prodotte con vetro rotto.
- La penna preriempita Pergoveris è destinata esclusivamente all'iniezione sottocutanea.
- Usi la penna preriempita Pergoveris solo se un operatore sanitario le ha mostrato come utilizzarla correttamente.
- Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante penne preriempite Pergoveris le occorrono per completare il trattamento.
- Pratici l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

- La penna è fornita in 3 diverse formulazioni multidose:

(300 UI + 150 UI)/0,48 mL	• Contiene 0,48 mL di soluzione di Pergoveris
	• Contiene 300 UI di follitropina alfa e 150 UI di lutropina alfa.
(450 UI + 225 UI)/0,72 mL	• Contiene 0,72 mL di soluzione di Pergoveris
	• Contiene 450 UI di follitropina alfa e 225 UI di lutropina alfa.
(900 UI + 450 UI)/1,44 mL	• Contiene 1,44 mL di soluzione di Pergoveris
	• Contiene 900 UI di follitropina alfa e 450 UI di lutropina alfa.

Nota:

- La dose massima che si può impostare è 300 UI per la formulazione da (300 UI + 150 UI)/0,48 mL.
- La dose massima che si può impostare è 450 UI sia per la formulazione da (450 UI + 225 UI)/0,72 mL che per quella da (900 UI + 450 UI)/1,44 mL.
- La manopola per l'impostazione della dose ruota con incrementi di 12,5 UI per raggiungere la dose desiderata.

Fare riferimento al Foglio illustrativo per maggiori informazioni sul regime posologico raccomandato e seguire sempre la dose raccomandata dall'operatore sanitario di riferimento.

- Nella **finestra di controllo della dose** sono indicati i numeri in Unità Internazionali, o UI, relativi alla dose di follitropina alfa. Il suo operatore sanitario di riferimento le dirà quante UI di follitropina alfa dovrà somministrarsi tramite iniezione ogni giorno.

- I numeri visualizzati nella **finestra di controllo della dose** la aiuteranno a:

- a. Impostare la dose prescritta (Figura 1).

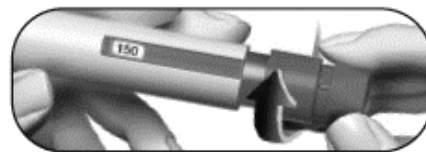


Fig. 1

- b. Verificare che l'iniezione sia stata completata (Figura 2).



Fig. 2

- c. Leggere la dose rimanente da iniettare con una seconda penna (Figura 3).



Fig. 3

- Rimuova immediatamente l'ago dalla penna dopo ogni iniezione.

Non riutilizzi gli aghi.

Non condivida la penna e/o gli aghi con altre persone.

Non usi la penna preriempita Pergoveris se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché potrebbe ferirsi.

Come usare il diario del trattamento con la penna preriempita Pergoveris

Alla fine delle Istruzioni per l'uso è allegato un diario del trattamento. Usare il diario del trattamento per registrare le quantità iniettate.

L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

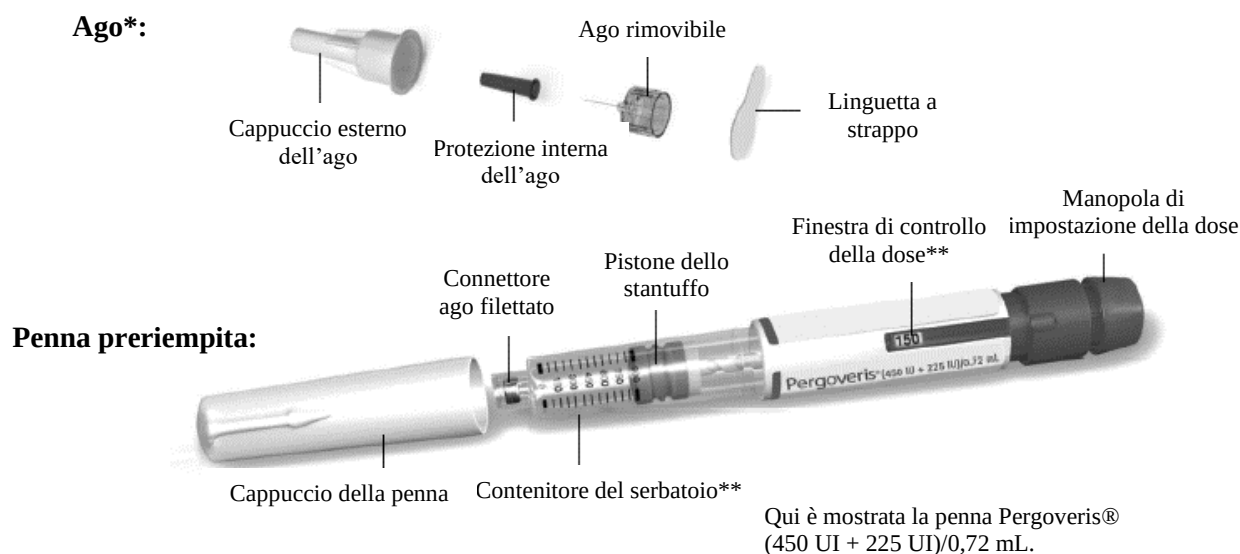
- Registrare il giorno di trattamento (colonna 1), la data (colonna 2), l'ora dell'iniezione (colonna 3) e il volume contenuto nella penna (colonna 4).
- Registrare la dose prescritta (colonna 5).
- Controllare l'impostazione corretta della dose prima dell'iniezione (colonna 6).
- Dopo l'iniezione, leggere il numero riportato nella **finestra di controllo della dose**.
- Confermare la somministrazione di un'iniezione completa (colonna 7) o registrare il numero riportato nella **finestra di controllo della dose** se diverso da "0" (colonna 8).
- Se necessario, praticare un'iniezione con una seconda penna, impostando la dose rimanente che è stata scritta nella colonna "Quantità da selezionare per la seconda iniezione" (colonna 8).
- Registrare questa dose rimanente nella sezione "**Quantità da iniettare**" alla riga seguente (colonna 6).

Utilizzando il diario del trattamento per registrare l'iniezione o le iniezioni giornaliere, è possibile controllare ogni giorno di avere ricevuto l'intera dose prescritta.

Esempio di diario del trattamento usando una penna da (450 UI + 225 UI)/0,72 mL:

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescritta	Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	7 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	8
#1	10/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/75 UI	150	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
#2	11/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/75 UI	150	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
#3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	225 UI/112,5 UI	225	☐ se "0", iniezione completa	☒ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantità75.....con una penna nuova
#3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	N/D	75	☒ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova

Acquisire familiarità con la penna preriempita Pergoveris



*Solo a scopo illustrativo. Gli aghi forniti possono avere un aspetto leggermente diverso.

I numeri presenti nella **finestra di controllo della dose e sul contenitore del serbatoio indicano il numero di Unità Internazionali (UI) di medicinale.

Passaggio 1 Preparare l'occorrente

- 1.1** Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

Non usare il forno a microonde o altri dispositivi di riscaldamento per riscaldare la penna.

- 1.2 Preparare un'area pulita e una superficie piana, come un tavolo o un piano di appoggio, in un ambiente ben illuminato.
- 1.3 Ulteriori materiali occorrenti (non inclusi nella confezione):
 - Salviette imbevute d'alcol e un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 4).
- 1.4 Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle accuratamente (Figura 5).
- 1.5 Prelevare la penna preriempita Pergoveris dalla confezione con una mano.

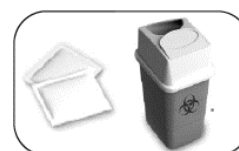


Fig. 4

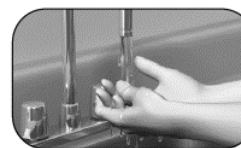


Fig. 5

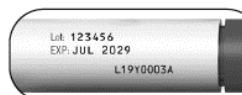


Fig. 6

Non usare strumenti diversi perché potrebbero danneggiare la penna.

- 1.6 Controllare che il nome scritto sulla penna preriempita sia Pergoveris.
- 1.7 Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna (Figura 6).

Non usare la penna preriempita Pergoveris se la data di scadenza è passata o se la penna preriempita non presenta la scritta Pergoveris.

Passaggio 2 Prepararsi per l'iniezione

- 2.1 Sfilare il cappuccio della penna (Figura 7).
 - 2.2 Accertarsi che il medicinale si presenti limpido, incolore e privo di particelle.
- Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido o presenta alterazioni di colore, perché si rischia un'infezione.
- 2.3 Accertarsi che la finestra di controllo della dose riporti "0" (Figura 8).

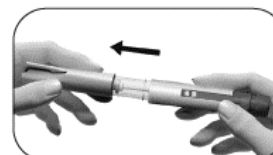


Fig. 7



Fig. 8

Scegliere un sito di iniezione:

- 2.4 Un operatore sanitario si incaricherà di illustrare quali sono i siti di iniezione da utilizzare all'altezza dello stomaco (Figura 9). Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso.
- 2.5 Pulire la pelle nel sito di iniezione con una salvietta imbevuta d'alcol.

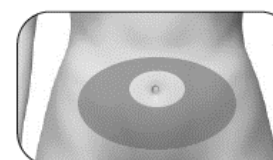


Fig. 9

Non toccare o coprire la pelle appena pulita.

Passaggio 3 Collegare l'ago

Importante: accertarsi sempre di usare un nuovo ago per ogni iniezione.

L'utilizzo di un ago già usato può provocare un'infezione.

- 3.1 Prendere un ago nuovo. Usare esclusivamente gli aghi "monouso" forniti nella confezione.
- 3.2 Accertarsi che il cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiato.
- 3.3 Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- 3.4 Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o allentata, e che la data di scadenza non sia superata (Figura 10).

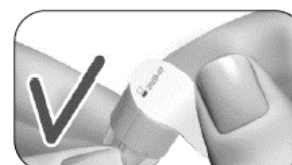


Fig. 10

3.5 Tirare via la linguetta (Figura 11).

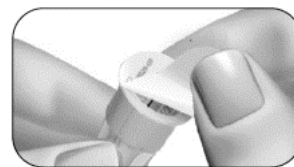


Fig. 11

Non utilizzare l'ago se è danneggiato o scaduto oppure se il cappuccio esterno dell'ago o la linguetta a strappo sono danneggiati o allentati. L'uso di un ago scaduto o di un ago con linguetta a strappo o cappuccio esterno danneggiati può portare allo sviluppo di un'infezione. Gettarlo via in un contenitore per oggetti taglienti e prendere un ago nuovo.

3.6 Avvitare il cappuccio esterno dell'ago sulla punta filettata della penna preriempita Pergoveris fino ad avvertire una leggera resistenza (Figura 12).

Non stringere troppo l'ago; in caso contrario potrebbe essere difficile rimuoverlo dopo l'iniezione.

3.7 Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirando leggermente (Figura 13).

3.8 Metterlo da parte per poterlo usare più avanti (Figura 14).

Non gettare via il cappuccio esterno dell'ago, perché servirà più avanti per evitare ferite e infezioni da puntura con l'ago al momento di staccare l'ago dalla penna preriempita.

3.9 Tenere la penna preriempita Pergoveris con l'ago rivolto verso l'alto (Figura 15).

3.10 Rimuovere con attenzione ed eliminare la protezione interna (Figura 16).

Non rimettere la protezione interna dell'ago sull'ago stesso. Potrebbe ferirsi con l'ago e sviluppare un'infezione.

3.11 Osservare con attenzione la punta dell'ago e controllare se vi sono una o più piccole gocce di liquido (Figura 17).



Fig. 12

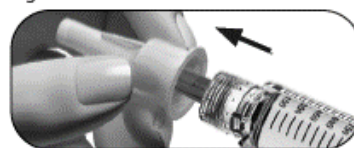


Fig. 13



Fig. 14

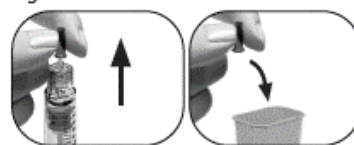


Fig. 15



Fig. 16

Se	Allora
Utilizzo una penna nuova	Controllare che dalla punta dell'ago fuoriesca una goccia di liquido. - Se si osserva la presenza di una piccola goccia, procedere al Passaggio 4 Impostare la dose. - Se non si osserva nessuna piccola goccia di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago, effettuare i passaggi descritti alla sezione seguente per rimuovere l'aria intrappolata all'interno del sistema.
Riutilizzo una penna	NON è necessario controllare la presenza di una goccia di liquido. Procedere direttamente al Passaggio 4 Impostare la dose.

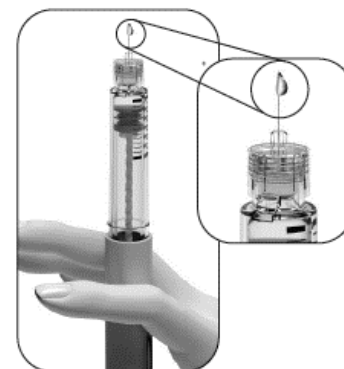
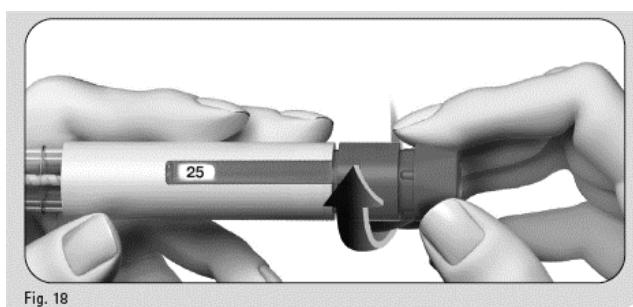
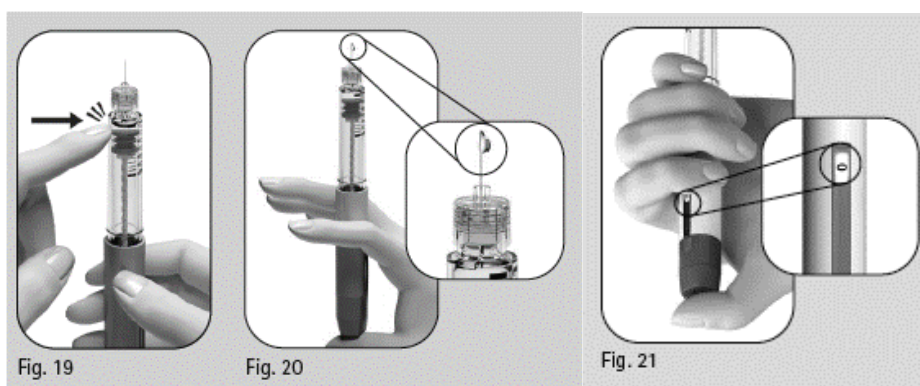


Fig. 17

Se non si osservano una o più piccole gocce di liquido in corrispondenza o vicino alla punta dell'ago la prima volta che si usa una penna nuova:



1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in avanti finché la **finestra di controllo della dose** non indica **“25”** (Figura 18).
 - Se si oltrepassa il “25”, si può riportare indietro la manopola della dose.



2. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
 3. Picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio (Figura 19).
 4. Premere **a fondo** la manopola di impostazione della dose. Una piccola goccia di liquido apparirà sulla punta dell'ago (Figura 20).
 5. Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi **“0”** (Figura 21).
 6. Procedere con il **Passaggio 4 Impostare la dose**.
- In assenza di fuoriuscita della piccola goccia di liquido contattare il proprio operatore sanitario.

Passaggio 4 Impostare la dose

- 4.1 Ruotare la manopola di impostazione della dose fino a far apparire la dose prevista nella finestra di controllo della dose.
 - Esempio: se la dose prevista da iniettare è “150” UI, assicurarsi che nella finestra di controllo della dose venga visualizzato il numero “150” (Figura 22). L'iniezione di quantità errate di medicinale potrebbe ripercuotersi sul trattamento.

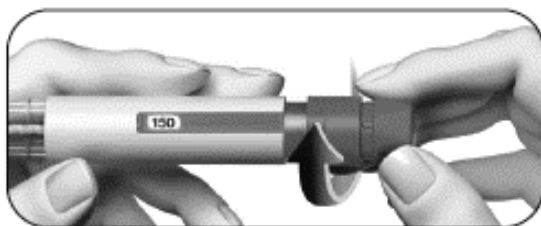


Fig. 22

- Ruotare la manopola di impostazione della dose **in avanti** per impostare la dose (Figura 22).

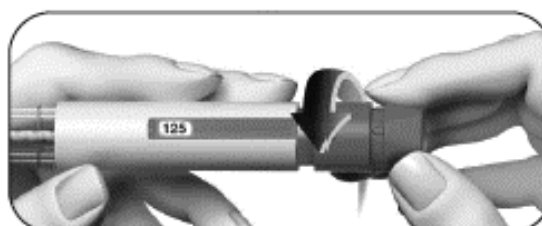


Fig. 23

- Se la dose prevista da iniettare è stata superata, è possibile ruotare **all'indietro** la manopola di impostazione della dose (Figura 23).

4.2 Controllare che la **finestra di controllo della dose** indichi **l'intera dose prescritta** prima di passare al passaggio successivo.

Passaggio 5 Iniettare la dose

Importante: iniettare la dose attenendosi alle istruzioni fornite dal proprio operatore sanitario.

5.1 Spingere lentamente tutto l'ago nella pelle (Figura 24).

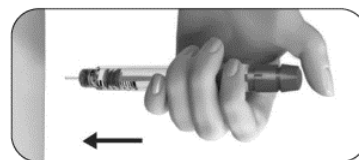


Fig. 24

5.2 Posizionare il pollice al centro della manopola di impostazione della dose. **Premere lentamente e a fondo la manopola della dose** e tenerla premuta per completare l'iniezione (Figura 25).

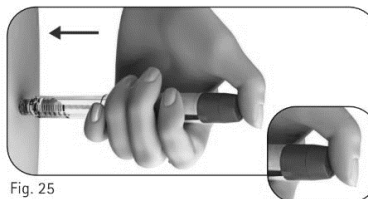


Fig. 25

Nota: quanto più alta è la dose, tanto maggiore sarà il tempo necessario per iniettarla.

5.3 Tenere premuta la manopola della dose per almeno 5 secondi prima di rimuovere l'ago dalla pelle (Figura 26).

- Il numero che appare nella **finestra di controllo della dose** tornerà a "0".
- Dopo almeno 5 secondi, **tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta**, estrarre l'ago dalla pelle (Figura 27).
- Una volta che l'ago è stato estratto dalla pelle, rilasciare la manopola di impostazione della dose.

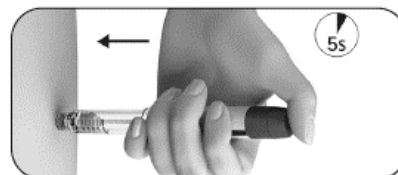


Fig. 26

Non rilasciare la manopola della dose finché l'ago non verrà rimosso dalla pelle.

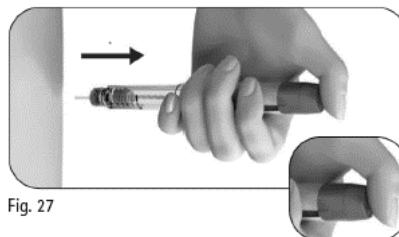


Fig. 27

Passaggio 6 Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione

6.1 Appoggiare il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana.

6.2 Tenere saldamente la penna preimpostata Pergoveris con una mano e infilare l'ago nel cappuccio esterno (Figura 28).

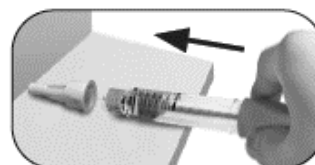


Fig. 28

- 6.3 Premere ora l'ago ricoperto dal suo cappuccio contro una superficie rigida fino a sentire uno scatto ("click") (Figura 29).
- 6.4 Afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago ruotandolo nella direzione opposta (Figura 30).
- 6.5 Gettare via l'ago usato in modo sicuro in un contenitore per rifiuti taglienti (Figura 31).
Maneggiare l'ago con cautela per evitare di ferirsi con l'ago.

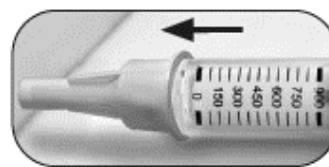


Fig. 29



Fig. 30

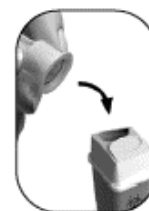


Fig. 31

Non riutilizzare o condividere un ago già usato.

Passaggio 7 Dopo l'iniezione

- 7.1 Verificare di aver effettuato una iniezione completa:
 - Controllare che la finestra di controllo della dose indichi lo "0" (Figura 32).

Se nella finestra di controllo della dose viene riportato lo "0", significa che la dose è stata somministrata completamente. Se la finestra di controllo della dose indica un numero **superiore allo "0"**, la penna preriempita Pergoveris è vuota. Non è stata somministrata l'intera dose prescritta e si deve effettuare il passaggio 7.2 qui sotto.

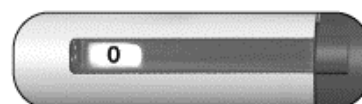


Fig. 32

- 7.2 Completare un'iniezione parziale (solo se necessario):
 - La **finestra di controllo della dose** indica la quantità mancante che deve essere iniettata utilizzando una penna nuova. Nell'esempio riportato, la quantità ancora da somministrare è pari a "50" UI (Figura 33).
 - Per completare la dose con una seconda penna, ripetere i passaggi dall'1 all'8.



Fig. 33

Passaggio 8 Conservare la penna preriempita Pergoveris

- 8.1 Rimettere il cappuccio sulla penna per evitare un'infezione (Figura 34).

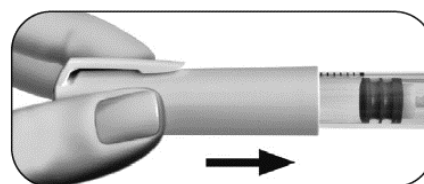


Fig. 34

- 8.2 Conservare la penna nella confezione originale in un luogo sicuro secondo quanto indicato nel Foglio illustrativo.

8.3 Quando la penna è vuota, chiedere al proprio operatore sanitario come smaltirla.

Non conservare la penna con l'ago ancora inserito. Si rischia un'infezione.

Non riutilizzare la penna preriempita Pergoveris se è caduta o se la penna è incrinata o danneggiata, perché si corre il rischio di ferirsi.

In caso di domande, contattare il proprio operatore sanitario.

Diario del trattamento con la penna preriempita Pergoveris

1 Giorno di trattamento	2 Data	3 Ora	4 Volume della penna (300 UI + 150 UI)/0,48 mL (450 UI + 225 UI)/0,72 mL (900 UI + 450 UI)/1,44 mL	5 Dose prescri- tta	6 7 8 Finestra di controllo della dose		
					6 Quantità da iniettare	8 Quantità da selezionare per la seconda iniezione	
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova
	/	:				☐ se "0", iniezione completa	☐ se non "0", occorre seconda iniezione Iniettare la quantitàcon una penna nuova

Queste Istruzioni per l'uso sono state aggiornate il: