

**MERCK**

**PERGOVERIS®**  
**alfafolitropina + alfalutropina**

**Merck S/A**  
**Bula para o profissional de saúde**

**Solução injetável em  
canetas preenchidas multidose**

**300 UI + 150 UI/0,48 ml**

**450 UI + 225 UI/0,72 ml**

**900 UI + 450 UI/1,44 ml**

# Pergoveris®

**alfafolitropina (r-hFSH) / alfalutropina (r-hLH)**

## **APRESENTAÇÕES**

Solução injetável para uso subcutâneo em canetas preenchidas multidoso.

300 UI + 150 UI/0,48 ml: cada embalagem contém 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,48 ml e 5 agulhas para injeção.

450 UI + 225 UI/0,72 ml: cada embalagem contém 1 caneta preenchida com cartucho contendo 0,72 ml e 7 agulhas para injeção.

900 UI + 450 UI/1,44 ml: cada embalagem contém 1 caneta preenchida com cartucho contendo 1,44 ml e 14 agulhas para injeção.

## **USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada 0,48 mL de Pergoveris® 300 UI + 150 UI contém 21,8 µg de alfafolitropina\* (r-hFSH) e 6,6 µg de alfalutropina\* (r-hLH), correspondendo a duas doses de 150 UI de r-hFSH e 75 UI de r-hLH.

Cada 0,72 mL de Pergoveris® 450 UI + 225 UI contém 32,8 µg de alfafolitropina\* e 9,9 µg de alfalutropina\*, correspondendo a três doses de 150 UI de r-hFSH e 75 de UI de r-hLH.

Cada 1,44 mL de Pergoveris® 900 UI + 450 UI contém 65,5 µg de alfafolitropina\* e 19,8 µg de alfalutropina\*, correspondendo a seis doses de 150 UI de r-hFSH e 75 UI de r-hLH.

\* A alfafolitropina humana recombinante e a alfalutropina humana recombinante são produzidas em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: sacarose, cloridrato de arginina, poloxâmer (188), levometionina, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Pergoveris® é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Nos ensaios clínicos, estas pacientes foram definidas por um nível sérico de LH endógeno <1,2 UI/L.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Em estudos clínicos, a eficácia da combinação de 75 UI de r-hLH e 150 UI de r-hFSH foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico. Pacientes com deficiência grave de FSH e LH foram definidos por níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L e de FSH inferiores a 5 UI/L, de acordo com o dosado em laboratório central. (No entanto, deve-se considerar que existem variações entre as dosagens de LH realizadas em laboratórios diferentes.)

Nesses ensaios o *endpoint* primário foi a taxa de desenvolvimento folicular por ciclo, que variou de 65 a 87%. O desenvolvimento folicular foi definido como sendo pelo menos um folículo maduro, produção adequada de estradiol na fase folicular e produção adequada de progesterona na fase lútea média.

Em um estudo clínico (Estudo 6253) de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e uma concentração endógena de LH sérico inferior a 1,2 UI/L, a dose apropriada de r-hLH foi investigada. Uma dose diária de 75 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-FSH) resultou em desenvolvimento folicular adequado, como definido acima, em 80% dos pacientes. Uma dose diária de 25 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente, pois somente 33% dos pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Conseqüentemente, a administração diária inferior a 75 UI de Pergoveris® pode fornecer atividade de LH insuficiente para garantir o desenvolvimento folicular satisfatório.

A segurança e a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH coadministrado com 150 UI de r-hFSH para indução de desenvolvimento folicular e ovulação em pacientes com LH inferior a 1,2 UI/L foi confirmado no estudo 21008. Dos 24 pacientes que receberam 75 UI de r-hLH por dia, 66,7% obtiveram desenvolvimento folicular adequado, conforme acima definido, enquanto 2 dos 10 pacientes (20%) que receberam placebo obtiveram o mesmo *endpoint*.

No Estudo 21415, trinta e uma pacientes foram tratadas com 75 UI de r-hLH e até 225 UI de r-hFSH em um total de 54 ciclos. A taxa acumulada do desenvolvimento folicular foi de 87,1%. Durante o 1º Ciclo, 21 (67,7%) das 31 pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Das 15 pacientes que continuaram em tratamento no 2º Ciclo, 12 (80,0%) obtiveram o desenvolvimento folicular, enquanto 6 ou 8 pacientes (75%) obtiveram o *endpoint* no 3º Ciclo. Dezesesseis de 31 pacientes (51,6%) obtiveram gravidez clínica e 14 destas gravidezes resultaram em nascimento vivo (87,5%). Assim, o estudo 21415 confirmou a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH em mulheres inférteis com deficiência grave de LH e FSH.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Gonadotrofinas, código ATC: G03GA05 / G03GA07.

#### **Farmacodinâmica**

Pergoveris® é uma preparação de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante produzida por células geneticamente modificadas de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

Em ensaios clínicos, a eficácia da combinação da alfafolitropina e alfalutropina foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico.

Na estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres anovulatórias com insuficiência de LH e FSH, o efeito primário resultante da administração de alfalutropina consiste num aumento da secreção de estradiol pelos folículos, cujo crescimento é estimulado pelo FSH.

Em um ensaio clínico em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L, foi determinada a dose adequada de r-hLH (alfalutropina). A dose diária de 75 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de

alfafolitropina (r-hFSH)) resultou em desenvolvimento folicular e produção de estrógeno adequados. Uma dose diária de 25 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente. Portanto, a administração diária inferior a um frasco de Pergoveris® poderá resultar em atividade de LH insuficiente para assegurar um desenvolvimento folicular adequado.

### **Farmacocinética**

Alfafolitropina e alfalutropina demonstraram o mesmo perfil farmacocinético que a alfafolitropina e alfalutropina separadamente.

#### **Alfafolitropina**

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no fluído do espaço extracelular com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada do organismo com uma meia-vida final de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no *steady-state* e o *clearance* total são de 10 L e 0,6 L/h, respectivamente. Um oitavo da dose de alfafolitropina é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica a acumulação, atingindo o *steady-state* em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a alfafolitropina mostrou, no entanto, estimular de modo eficaz o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

#### **Alfalutropina**

Após a administração intravenosa, a alfalutropina é rapidamente distribuída com uma meia-vida inicial de aproximadamente uma hora e eliminada do organismo com uma meia-vida final de cerca de 10-12 horas. O volume de distribuição em *steady-state* é de cerca de 10-14 L. A alfalutropina mostra uma farmacocinética linear, conforme avaliado pela área sob a curva (AUC), a qual é diretamente proporcional à dose administrada. O *clearance* total é de cerca de 2 L/h e menos de 5% da dose é excretada na urina. O tempo médio de permanência é de aproximadamente 5 horas.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 60%; a meia-vida final é levemente prolongada. A farmacocinética da alfalutropina, após administração única e repetida de alfalutropina, é comparável e a taxa de acumulação da alfalutropina é mínima. Não há interação farmacocinética com a alfafolitropina quando administrada simultaneamente.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pergoveris® é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade às substâncias-ativas alfafolitropina e alfalutropina, ou a qualquer um dos excipientes;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou cistos ovarianos não originados por doença do ovário policístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Pergoveris® não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como:

- insuficiência ovariana primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com gravidez;
- fibromiomas uterinos incompatíveis com gravidez.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pergoveris® contém substâncias gonadotróficas potentes capazes de causar reações adversas brandas a graves, e deve ser prescrito somente por médicos familiarizados com distúrbios de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotrofinas requer o compromisso de médicos e profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na mulher, a utilização segura e eficaz de Pergoveris® requer monitorização ecográfica regular da resposta ovariana, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a determinação dos níveis séricos de estradiol. Pode existir um certo grau de variabilidade na resposta individual à administração de FSH/LH, podendo ocorrer uma resposta insuficiente em algumas pacientes. Deve ser utilizada em mulheres a dose mínima eficaz em relação ao objetivo do tratamento.

A autoadministração de Pergoveris® deverá ser unicamente efetuada por pacientes bem motivadas, adequadamente treinadas e que tenham acesso às recomendações de um especialista. A primeira injeção de Pergoveris® deve ser administrada sob supervisão médica direta.

Pacientes com porfiria ou histórico familiar de porfiria devem ser cuidadosamente monitorizadas durante o tratamento com Pergoveris®. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a suspensão do tratamento.

Pergoveris® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “livre de sódio”.

Pergoveris® contém 30 mg de sacarose por dose. Esta informação deve ser levada em consideração em pacientes portadores de diabetes mellitus.

### **Este medicamento contém SACAROSE.**

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal e as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, as pacientes devem ser avaliadas para as seguintes situações, devendo ser instituído um tratamento específico apropriado:

- hipotireoidismo;
- insuficiência da supra-renal;
- hiperprolactinemia;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise.

Pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular possuem um risco aumentado de desenvolvimento de hiperestimulação ovariana devido a uma possível resposta estrogênica excessiva e desenvolvimento folicular múltiplo.

Nos ensaios clínicos, a alfatropina combinada com alfafolitropina demonstrou aumentar a sensibilidade ovariana às gonadotrofinas. Se um aumento da dose de FSH for considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e com incrementos de 37,5-75 UI, utilizando um medicamento contendo alfafolitropina.

A síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) é uma situação clínica distinta da hipertrofia ovariana assintomática. A OHSS é uma síndrome que pode se manifestar em graus crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovariano, elevados níveis séricos de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular, o que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia:

- dor abdominal;

- distensão abdominal;
- hipertrofia ovariana grave;
- aumento de peso;
- dispneia;
- oligúria;
- sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia.

A avaliação clínica pode revelar:

- hipovolemia;
- hemoconcentração;
- desequilíbrio eletrolítico;
- ascite;
- hemoperitônio;
- derrame pleural;
- hidrotórax;
- distensão pulmonar aguda;
- eventos tromboembólicos.

Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio.

Uma resposta excessiva ovariana ao tratamento com gonatropinas raramente origina uma OHSS, exceto quando se administra hCG para induzir a ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana é prudente não administrar hCG e recomendar à paciente que se abstenha de ter relações sexuais ou utilize métodos anticoncepcionais de barreira, durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (dentro de 24 horas até vários dias) até se tornar severa, devendo as pacientes, portanto, ser acompanhadas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Para minimizar o risco de OHSS ou de gravidez múltipla, recomenda-se a monitorização ecográfica, bem como doseamentos de estradiol. Na anovulação, o risco da OHSS é aumentado por um nível de estradiol sérico > 900 pg/ml (3300 pmol/L) e pela presença de mais de 3 folículos de 14 mm ou mais de diâmetro.

A adesão à posologia recomendada e ao esquema de administração de Pergoveris® e FSH, assim como uma cuidadosa monitorização do tratamento, minimizam a incidência de hiperestimulação ovariana e de gravidez múltipla.

A OHSS pode ser mais grave e mais prolongada caso ocorra gravidez. Na maior parte das vezes, a OHSS ocorre após a suspensão do tratamento hormonal e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Geralmente, a OHSS cessa espontaneamente, com o início do fluxo menstrual.

Se ocorrer OHSS grave, deve-se suspender o tratamento com gonadotrofinas. A paciente deverá ser hospitalizada para tratamento específico da OHSS. Esta síndrome apresenta maior incidência em mulheres com doença do ovário policístico.

Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez e nascimentos múltiplos é aumentada quando comparada à concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se monitorização cuidadosa da resposta ovariana. As pacientes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação do que na população normal.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada nos casos em que existe risco assumido de OHSS ou de gravidez múltipla.

Mulheres com histórico de doença tubária apresentam risco de gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de infertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após uma FIV apresentou valores de 2 a 5%, quando comparada com 1 a 1,5% na população em geral.

Foram relatadas neoplasias no ovário e em outros órgãos do sistema reprodutor, benignos e malignos, em mulheres submetidas a regimes terapêuticos múltiplos para o tratamento da infertilidade. Não se sabe se o tratamento com gonadotrofinas aumenta o risco basal destes tumores em mulheres inférteis.

A prevalência de malformações congênitas após técnicas de reprodução assistida pode ser levemente superior quando comparada às concepções espontâneas. Acredita-se que isto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (como idade materna e características do esperma) e por gravidez múltipla.

Em mulheres com risco conhecido de eventos tromboembólicos, como as que apresentem antecedentes familiares, o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar o risco. Nestes casos, deverá ser analisada a relação risco/benefício da administração de gonadotrofinas. Deve ser observado, no entanto, que a própria gravidez aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes pediátricos**

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população pediátrica.

#### **Idosos**

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população idosa. A segurança e a eficácia de Pergoveris® nesta população não foi estabelecida.

#### **Pacientes com insuficiência renal/hepática**

A segurança, eficácia e farmacocinética de Pergoveris® não foram estabelecidas para pacientes com insuficiência renal/hepática.

#### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Pergoveris® tem pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

#### **Gravidez e aleitamento**

Pergoveris® não deve ser administrado durante a gravidez ou o aleitamento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida não pode ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida pode ser administrado concomitantemente com medicamento à base de alfafolitropina em injeções separadas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração entre 2 e 8 °C. Não congelar. Proteger da luz.

Após a primeira abertura, o medicamento deverá ser utilizado em até 28 dias, podendo ser armazenado em temperatura de até 30°C, devendo ser descartado após esse período.

Prazo de validade: 24 meses.

**Descrição:** Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com Pergoveris® deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios de fertilidade.

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapia com Pergoveris® é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual o ovócito será liberado após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Pergoveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Dado que estas pacientes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrógeno endógena, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada pela medição das dimensões do folículo por meio de ecografia e do nível de estrógeno. Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 150 UI r-hFSH/75 UI r-hLH. Caso seja utilizada diariamente uma dose inferior à recomendada, a resposta folicular pode ser insatisfatória, pois a quantidade de alfafolotropina pode ser insuficiente.

Caso um aumento da dose de FSH seja considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado preferencialmente após intervalos de 7-14 dias e com incrementos de 37,5 a 75 UI, utilizando um medicamento contendo alfafolotropina. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos por até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de Pergoveris®. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e hCG não deve ser administrado. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

Nos ensaios clínicos, pacientes com insuficiência grave de FSH e LH foram definidas pelo nível sérico de LH endógeno <1,2 UI/L, determinado num laboratório central. Contudo, deve-se ter em conta a existência de variações entre as determinações de LH efetuadas em diferentes laboratórios. Nestes ensaios, a taxa de ovulação por ciclo foi 70-75%.

Pergoveris® pode ser administrado com alfafolotropina numa injeção única.

### **Modo de usar**

Pergoveris® deve ser administrado por via subcutânea. A primeira injeção deve ser efetuada sob supervisão médica direta. A autoadministração só deve ser efetuada por pacientes que estão motivados, devidamente instruídos e que tenham acesso à orientação especializada.

Para instruções sobre a administração com a caneta preenchida, ver o “GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO”.



## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de raridade dentro de cada classe de frequência.

### **Distúrbios do sistema nervoso**

Reação muito comum ( $> 1/10$ ): Cefaleia.

### **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino**

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): Exacerbação ou agravamento da asma.

### **Distúrbios gastrointestinais**

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): Dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cólicas e distensão abdominal.

### **Vasculopatias**

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): Tromboembolismo normalmente associado com síndrome de hiperestimulação ovariana grave (OHSS).

### **Alterações no local de administração**

Reação muito comum ( $> 1/10$ ): Reações leves a graves no local da injeção (dor, rubor, equimose, edema e irritação).

### **Distúrbios do sistema imune**

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): Reações alérgicas sistêmicas leves (formas ligeiras de eritema como o cutâneo, edema, urticária, dificuldades respiratórias). Foram também notificados casos graves de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas.

### **Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama**

Reação muito comum ( $> 1/10$ ): Cistos ovarianos.

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): Dor mamária, dor pélvica, OHSS leve a moderada

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): OHSS grave.

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): Torção do ovário, uma complicação da OHSS.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Os efeitos da superdose de Pergoveris<sup>®</sup> são desconhecidos. No entanto, pode se admitir a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0360

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

### **Fabricado por:**

Merck Serono S.p.A

Bari – Itália

**Embalado por:**

Ares Trading Uruguay S.A.  
Montevideu – Uruguai

**Importado por:**

**MERCK S.A.**

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ

CEP 22710-571

CNPJ 33.069.212/0001-84

**SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE**

**0800 727-7293**

**[www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)**

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/04/2021.**



**Pergoveris®****alfafolitropina (r-hFSH)  
alfalutropina (r-hLH)****GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO****Conteúdo**

1. Informação importante sobre a caneta preenchida de Pergoveris®
2. Como utilizar o seu diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris®
3. Juntando todos os acessórios
4. Familiarizando-se com as peças da sua caneta preenchida de Pergoveris®
5. Preparação da sua caneta preenchida de Pergoveris® para a injeção
6. Preparação da dose prescrita pelo seu médico
7. Injetando a dose
8. Após a injeção
9. Diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris® (ver tabela no final)

**Atenção:** Antes de começar a utilizar a sua caneta preenchida de PERGOVERIS® leia primeiramente estas instruções na íntegra. Siga exatamente as instruções, uma vez que elas podem diferir do modo de usar que você conhecia.

**1. Informação importante sobre a caneta preenchida de Pergoveris®**

- A caneta preenchida de Pergoveris® é exclusivamente para injeção subcutânea.
- **Utilize a caneta preenchida de Pergoveris® somente se tiver sido orientado sobre como utilizar corretamente.**

**Advertência:** Não reutilize as agulhas. Remova a agulha imediatamente depois de cada injeção.

**Não compartilhe** a caneta e/ou as agulhas com outra pessoa porque ao fazê-lo pode causar uma infecção.

- A caneta é apresentada em três apresentações multidose diferentes:

(300 UI + 150 UI)/0,48 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contém 0,48 ml de solução de Pergoveris®.</li><li>• Contém 300 UI de alfafolitropina e 150 UI de alfalutropina.</li></ul>
(450 UI + 225 UI)/0,72 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contém 0,72 ml de solução de Pergoveris®.</li><li>• Contém 450 UI de alfafolitropina e 225 UI de alfalutropina.</li></ul>
(900 UI + 450 UI)/1,44 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contém 1,44 ml de solução de Pergoveris®.</li><li>• Contém 900 UI de alfafolitropina e 450 UI de alfalutropina.</li></ul>

**Advertência:** Consulte a bula para mais informações sobre o esquema de doses recomendado e siga sempre a dose prescrita pelo seu médico.

- Os números que aparecem no **visor da dose** apresentam o número de Unidades Internacionais ou UI e indicam a dose de alfafolitropina. O seu médico informará quantas UI de alfafolitropina devem ser injetadas diariamente.
- Os números exibidos no **visor da dose** ajudarão você a:

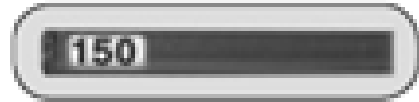
a. Ajustar a dose que lhe foi prescrita



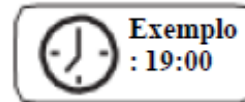
b. Verificar se realizou uma injeção completa



c. Ler a dose que resta para ser injetada com uma segunda caneta



- Administre em você mesmo a injeção na mesma hora todos os dias.
- O seu médico/farmacêutico deverá informar quantas canetas de Pergoveris® você necessita para completar o tratamento.



## 2. Como utilizar o diário de tratamento da sua caneta preenchida de Pergoveris®

Você encontrará um diário de tratamento ao final deste guia. Use o diário para registrar a quantidade injetada.

Registre o número do dia de tratamento (coluna 1), a data (coluna 2), a hora da sua injeção (coluna 3) e o volume da sua caneta (coluna 4).

Registre a dose que lhe foi prescrita (coluna 5).

Verifique se ajustou a dose correta antes de a injetar (coluna 6).

Depois da injeção, leia o número apresentado no **visor da dose**.


Confirme se administrou uma injeção completa (coluna 7) OU registre o número apresentado no **visor da dose** se for diferente de “0” (coluna 8).

Quando necessário, injete-se utilizando uma segunda caneta, marcando a dose restante escrita na seção “Quantidade a ajustar para a segunda injeção” (coluna 8).

Registre esta dose restante na seção “Quantidade ajustada para injetar” na linha seguinte (coluna 6).

**NOTA:** usar o diário de tratamento para registrar suas injeções diárias permite que você verifique todos os dias se administrou a dose prescrita completa.

Veja a seguir exemplo de registro diário utilizando caneta de 450 UI + 225 UI/0,72 ml

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (300 UI + 150 UI)/0,48 ml (450 UI + 225 UI)/0,72 ml (900 UI + 450 UI)/1,44 ml	5 Dose prescrita	7 Visor da dose		8
					6 Quantidade ajustada para injetar	Quantidade a ajustar para a segunda injeção 	
Nº1	10/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/ 75 UI	150	<input checked="" type="checkbox"/> valor “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de “0”, necessita segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
Nº2	11/06	19:00	450 UI + 225 UI	150 UI/ 75 UI	150	<input checked="" type="checkbox"/> valor “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de “0”, necessita segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
Nº3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	225 UI/ 112,5 UI	225	<input type="checkbox"/> valor “0”, injeção completa	<input checked="" type="checkbox"/> Valor diferente de “0”, necessita segunda injeção. Injete esta quantidade 75 usando uma caneta nova.
Nº3	12/06	19:00	450 UI + 225 UI	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> valor “0”, injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de “0”, necessita segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.

### 3. Juntando todos os acessórios

3.1. Lave as mãos com água e sabão (Fig. 1).

3.2. Procure uma **área limpa** e uma **superfície plana**, como uma mesa ou uma bancada, em uma área bem iluminada.

3.3. Selecione a sua caneta preenchida de Pergoveris®



Fig. 1

3.4. Verifique se selecionou a caneta prescrita.

3.5. Verifique o **prazo de validade** indicado no rótulo da caneta (Fig. 2).

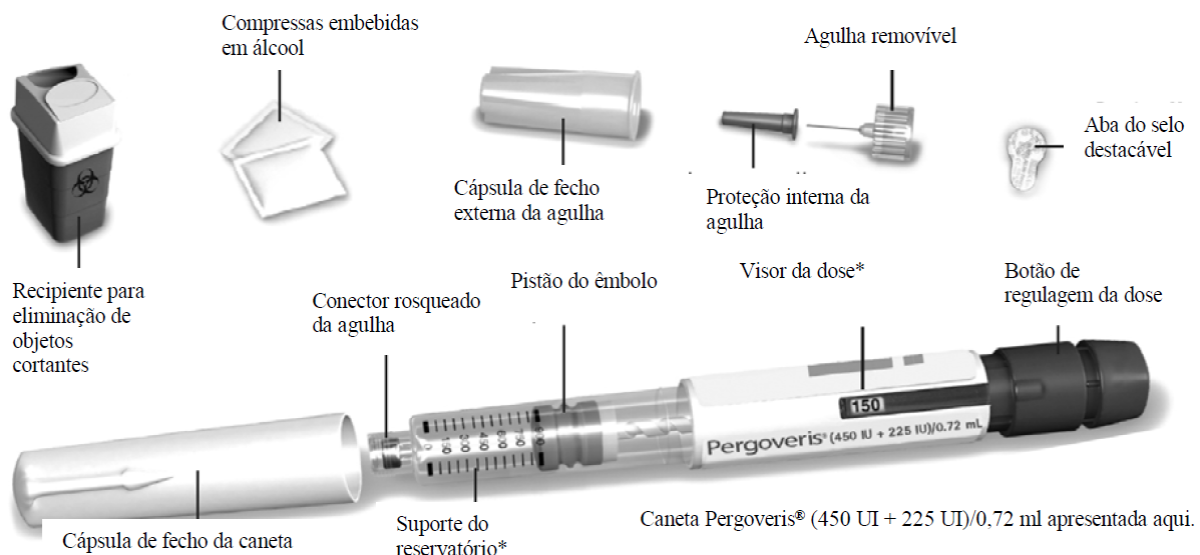


Fig. 2

3.6. Também vai precisar de:

- Agulhas (incluídas na embalagem)
- Compressas embebidas em álcool (não incluídas na embalagem)
- Recipiente para eliminação de objetos cortantes (não incluído na embalagem)

### 4. Familiarizando-se com as peças da sua caneta preenchida de Pergoveris®

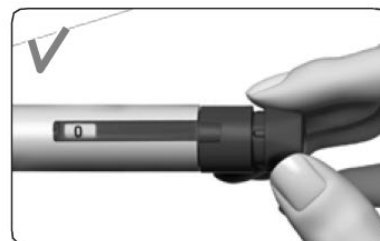
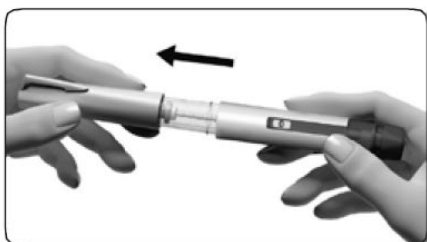


\* Os números indicados no **visor da dose** e no suporte do reservatório representam o número de Unidades Internacionais (UI), e indicam a dose de alfafolitropina.

## 5. Preparação da sua caneta preenchida de Pergoveris® para a injeção

5.1. Retire a cápsula de fecho da caneta.

5.2. Verifique se o visor da dose está regulado para “0”.



5.3. Prepare a sua agulha.

- Pegue numa agulha nova - utilize apenas as agulhas de “utilização única” fornecidas.
- Segure com firmeza na cápsula de fecho externa da agulha.
- Verifique se o selo destacável da cápsula de fecho externa da agulha não está danificado ou solto (Fig. 3).



Fig. 3

- Remova o selo destacável (Fig. 4).



Fig. 4

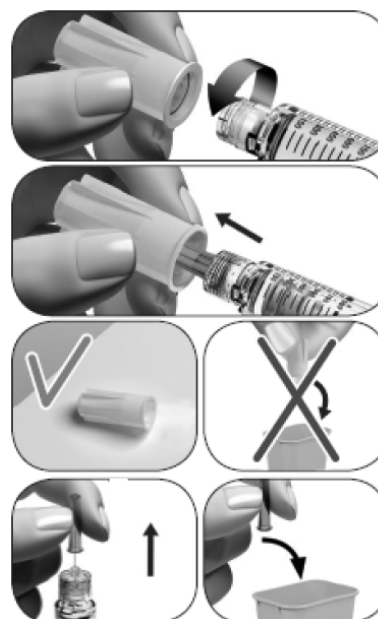
**Atenção:** Se o selo destacável estiver danificado ou solto não utilize a agulha. Descarte-a em um recipiente para eliminação de objetos cortantes. Pegue uma agulha nova.

5.4. Coloque a agulha.

- Enrosque a ponta rosqueada da caneta preenchida de Pergoveris® na cápsula de fecho externa da agulha até sentir uma ligeira resistência.

**Atenção:** Não aperte demasiadamente a agulha, porque poderá ser difícil remover a agulha depois da injeção.

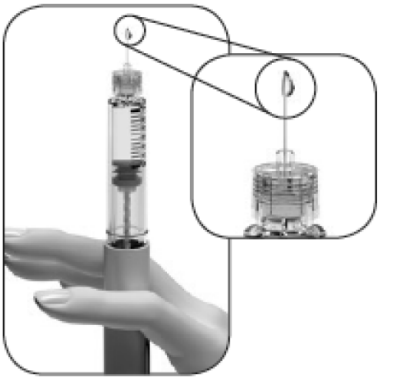
- Remova a cápsula de fecho externa da agulha puxando-a cuidadosamente.
- Guarde para ser utilizada mais tarde. NÃO jogue fora.
- Segure na caneta preenchida de Pergoveris® com a agulha virada para cima.
- Remova cuidadosamente e elimine a proteção interna verde.



**Advertência:** Não torne a colocar na agulha a proteção verde interna porque pode fazer com que a agulha fique presa.

### 5.5. Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha.

- Examine atentamente a ponta da agulha para ver se há uma gota ou gotas pequenas de líquido.

SE	ENTÃO	
Utilizar uma caneta nova	Verifique se aparece uma pequena gota de líquido na ponta da agulha. <ul style="list-style-type: none"><li>• Se observar uma gota pequena, passe para a <b>Seção 6: Preparação da dose prescrita pelo seu médico.</b></li><li>• Se não observar uma gota pequena, siga as <b>instruções seguintes.</b></li></ul>	
Reutilizar uma caneta	<b>NÃO</b> é necessário verificar a presença de uma pequena gota de líquido. Passe diretamente para a <b>Seção 6: Preparação da dose prescrita pelo seu médico.</b>	

**Se não observar uma gota ou gotas pequenas de líquido na ponta da agulha, ou na sua proximidade, na primeira vez em que utiliza uma caneta nova:**

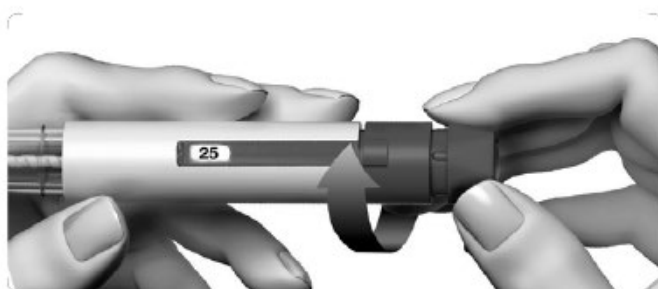


Fig. 5

1. Gire lentamente o botão de regulagem da dose no sentido horário até **indicar 25 no visor da dose**. Pode girar o botão da dose para trás se passar a marcação 25 (Fig. 5).

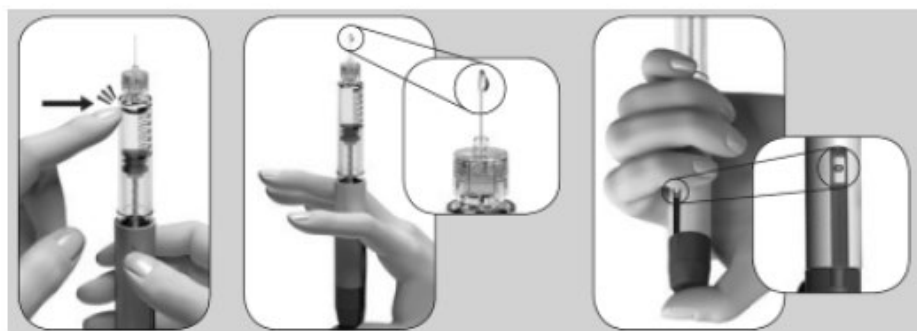


Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

2. Segure na caneta com a agulha virada para cima.
3. Bata suavemente no suporte do reservatório (Fig. 6).
4. Pressione **completamente** o botão de regulagem da dose. Uma pequena gota de líquido aparecerá na ponta da agulha (Fig. 7).
5. Verifique se o **visor da dose** apresenta a marcação “0” (Fig. 8).
6. Passe para a **Seção 6: Preparação da dose prescrita pelo seu médico.**

## 6. Preparação da dose prescrita pelo seu médico

---

### 6.1. Gire o botão de regulagem da dose até a dose prevista ser visualizada no visor da dose.

- Gire o botão de regulagem da dose **para a frente** para marcar a dose que foi prescrita pelo seu médico.



- Se necessário, pode girar o botão de regulagem da dose **para trás** para corrigir a dose.



**Advertência:** Verifique se o **visor da dose** apresenta a **dose completa que lhe foi prescrita** antes de seguir para a etapa seguinte.

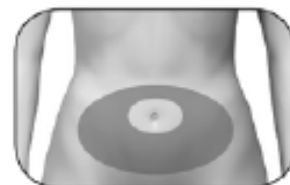
## 7. Injetando a dose

---

7.1. Escolha um local para a injeção na área que o seu médico ou enfermeiro lhe indicou para administrar a injeção. Para minimizar a irritação da pele, selecione um local diferente todos os dias.

7.2. Limpe a pele com uma compressa embebida em álcool.

7.3. Verifique mais uma vez se o **visor da dose** informa a dose correta.



7.4. Injete a dose de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.



- Introduza lenta e completamente a agulha na pele (Fig. 9).
- **Pressione lenta e completamente o botão de regulagem da dose** e mantenha-o pressionado para administrar a injeção completa (Fig. 9)
- Mantenha o botão da dose pressionado durante um mínimo de 5 segundos para assegurar que injetou a dose completa (Fig. 10).
- O número da dose indicado no **visor da dose** voltará novamente para 0.



Fig. 9



Fig. 10

- Após um mínimo de 5 segundos, retire a agulha da pele **mantendo o botão de regulagem da dose pressionado** (Fig. 11).
- Quando a agulha estiver fora da pele, libere o botão de regulagem da dose.



Fig. 11

**Atenção:** Não libere o botão de regulagem da dose até ter removido a agulha da pele.

**Advertência:** Certifique-se sempre de que utiliza uma agulha nova para cada injeção.

## 8. Após a injeção

### 8.1. Verifique se administrou uma injeção completa.

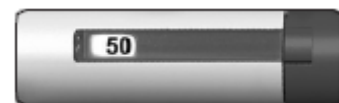
- **Verifique se o visor da dose apresenta o número "0".**



**Advertência:** Se o **visor da dose** apresentar um número superior a 0, significa que a caneta preenchida de Pergoveris® está vazia e que não recebeu a dose completa prescrita.

### 8.2. Complete uma injeção parcial (apenas quando necessário).

- O **visor da dose** indicará a quantidade que falta e que necessita ser injetada utilizando uma caneta nova.

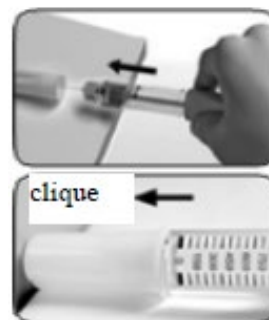


- Repita a Seção 4 (**Familiarizando-se com as peças da sua caneta preenchida de Pergoveris®**) e a Seção 5 (**Preparação da sua caneta preenchida de Pergoveris® para a injeção**) com uma segunda caneta.

- Regule a dose para a quantidade que falta registrada no diário de tratamentos OU para o número que está ainda indicado no visor da dose da caneta anterior, e injete.

### 8.3. Remoção da agulha depois de cada injeção.

- Coloque a cápsula de fecho externa da agulha em uma superfície plana.
- Segure com firmeza na caneta preenchida de Pergoveris® com uma das mãos e introduza a agulha na cápsula de fecho externa.
- Continue a pressionar a agulha com a cápsula de fecho contra uma superfície firme até ouvir um “clique”.



- Segure firmemente na cápsula de fecho externa e desenrosque a agulha **girando no sentido anti-horário**. Elimine a agulha usada com segurança.
- Torne a colocar a cápsula de fecho na caneta.

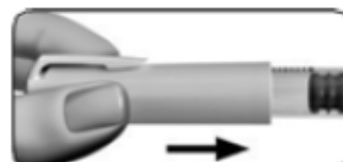


**Advertência:** Nunca reutilize uma agulha usada. Nunca compartilhe agulhas.

### 8.4. Conservação da caneta preenchida de Pergoveris®.

**Atenção:** Nunca conserve a caneta com a agulha colocada.

**Remova sempre a agulha da caneta preenchida de Pergoveris® antes de voltar a colocar a cápsula de fecho na caneta.**



- Conserve a caneta na sua embalagem original, em um local seguro e conforme indicado na bula.
- Quando a caneta estiver vazia, pergunte ao seu farmacêutico como fazer para descartar.

**Advertência:** Os medicamentos não devem ser descartados na canalização ou no lixo doméstico.

## 9. Diário de tratamento da caneta preenchida de Pergoveris®

1 Número do dia de tratamento	2 Data	3 Hora	4 Volume da caneta (300 UI + 150 UI)/0,48 ml (450 UI + 225 UI)/0,72 ml (900 UI + 450 UI)/1,44 ml	5 Dose prescrita	6                      7                      8		
					Quantidade ajustada para injetar	Visor da dose Quantidade a ajustar para a segunda injeção	
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.
			300 UI			<input type="checkbox"/> valor "0", injeção completa	<input type="checkbox"/> Valor diferente de "0", necessita de segunda injeção. Injete esta quantidade ... usando uma caneta nova.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.0089.0360

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

**SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE**

0800 727-7293

[www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)

**MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

**MERCK**

**PERGOVERIS®**  
**alfafolitropina + alfalutropina**

**Merck S/A**  
**Bula para o profissional de saúde**

**Pó liofilizado para solução injetável**  
**150 UI + 75 UI**

# Pergoveris® 150 UI/75 UI

alfafolitropina (r-hFSH) 150UI (11µg)

alfalutropina (r-hLH) 75UI (3µg)

## APRESENTAÇÕES

Pergoveris® é apresentado sob a forma de pó liofilizado e solvente para solução injetável.

Os frascos-ampola de pó liofilizado contém 150 UI de alfafolitropina e 75 UI de alfalutropina. Os de solvente contém 1 ml de água para injeção.

Pode ser encontrado em embalagem contendo 1frasco-ampola de pó liofilizado, acompanhado de um frasco-ampola de solvente.

## USO SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

alfafolitropina	12 µg*
alfalutropina	3,7 µg*
sacarose	30 mg
polissorbato 20	0,05 mg
levometionina	0,1 mg
fosfato de sódio dibásico di-hidratado	1,11 mg
fosfato de sódio monobásico monoidratado	0,45 mg
ácido fosfórico	qs
hidróxido de sódio	qs

\* Preenchimento com 12 µg de alfafolitropina e 3,7 µg alfalutropina permite administrar o conteúdo de 10,9 µg de alfafolitropina (equivalente a 150 UI) e 3,0 µg alfalutropina (equivalente a 75 IU) em 1 mL.

A solução reconstituída contém 150 UI r-hFSH e 75 UI r-hLH por mililitro (mL).

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Pergoveris® é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Nos ensaios clínicos, estas pacientes foram definidas por um nível sérico de LH endógeno <1,2 UI/L.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Em estudos clínicos, a eficácia da combinação de 75 UI de r-hLH e 150 UI de r-hFSH foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico. Pacientes com deficiência grave de FSH e LH foram definidos por níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L e de FSH inferiores a 5 UI/L, de acordo com o dosado em laboratório central. (No entanto, deve-se considerar que existem variações entre as dosagens de LH realizadas em laboratórios diferentes.)

Nesses ensaios o *endpoint* primário foi a taxa de desenvolvimento folicular por ciclo, que variou de 65 a 87%. O desenvolvimento folicular foi definido como sendo pelo menos um folículo maduro, produção adequada de estradiol na fase folicular e produção adequada de progesterona na fase lútea média.

Em um estudo clínico (Estudo 6253) de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e uma concentração endógena de LH sérico inferior a 1,2 UI/L, a dose apropriada de r-hLH foi investigada. Uma dose diária de 75 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-FSH) resultou em desenvolvimento folicular adequado, como definido acima, em 80% dos pacientes. Uma dose diária de 25 UI de r-hLH (em combinação com 150 UI de r-hFSH) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente, pois somente 33% dos pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Consequentemente, a administração diária inferior a 75 UI de Pergoveris® pode fornecer atividade de LH insuficiente para garantir o desenvolvimento folicular satisfatório.

A segurança e a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH coadministrado com 150 UI de r-hFSH para indução de desenvolvimento folicular e ovulação em pacientes com LH inferior a 1,2 UI/L foi confirmado no estudo 21008. Dos 24 pacientes que receberam 75 UI de r-hLH por dia, 66,7% obtiveram desenvolvimento folicular adequado, conforme acima definido, enquanto 2 dos 10 pacientes (20%) que receberam placebo obtiveram o mesmo *endpoint*.

No Estudo 21415, trinta e uma pacientes foram tratadas com 75 UI de r-hLH e até 225 UI de r-hFSH em um total de 54 ciclos. A taxa acumulada do desenvolvimento folicular foi de 87,1%. Durante o 1º Ciclo, 21 (67,7%) das 31 pacientes obtiveram o desenvolvimento folicular. Das 15 pacientes que continuaram em tratamento no 2º Ciclo, 12 (80,0%) obtiveram o desenvolvimento folicular, enquanto 6 ou 8 pacientes (75%) obtiveram o *endpoint* no 3º Ciclo. Dezesesseis de 31 pacientes (51,6%) obtiveram gravidez clínica e 14 destas gravidezes resultaram em nascimento vivo (87,5%). Assim, o estudo 21415 confirmou a eficácia da dose de 75 UI de r-hLH em mulheres inférteis com deficiência grave de LH e FSH.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Gonadotrofinas, código ATC: G03GA05 / G03GA07.

#### **Farmacodinâmica**

Pergoveris® é uma preparação de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante produzida por células geneticamente modificadas de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

Em ensaios clínicos, a eficácia da combinação da alfafolitropina e alfalutropina foi demonstrada em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico.

Na estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres anovulatórias com insuficiência de LH e FSH, o efeito primário resultante da administração de alfalutropina consiste num aumento da secreção de estradiol pelos folículos, cujo crescimento é estimulado pelo FSH.

Em um ensaio clínico em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e níveis séricos endógenos de LH inferiores a 1,2 UI/L, foi determinada a dose adequada de r-hLH (alfalutropina). A dose diária de 75 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina (r-hFSH)) resultou em desenvolvimento folicular e produção de estrógeno adequados. Uma dose diária de 25 UI r-hLH (em combinação com 150 UI de alfafolitropina) resultou em desenvolvimento folicular insuficiente. Portanto, a administração diária inferior a um frasco de Pergoveris® poderá resultar em atividade de LH insuficiente para assegurar um desenvolvimento folicular adequado.

## **Farmacocinética**

Alfafolitropina e alfalutropina demonstraram o mesmo perfil farmacocinético que a alfafolitropina e alfalutropina separadamente.

### **Alfafolitropina**

Após administração intravenosa, a alfafolitropina distribui-se no fluído do espaço extracelular com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e é eliminada do organismo com uma meia-vida final de cerca de 1 dia. O volume de distribuição no *steady-state* e o *clearance* total são de 10 L e 0,6 L/h, respectivamente. Um oitavo da dose de alfafolitropina é excretado na urina.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Após administração repetida, a alfafolitropina triplica a acumulação, atingindo o *steady-state* em 3-4 dias. Nas mulheres cuja secreção de gonadotrofinas endógenas se encontra suprimida, a alfafolitropina mostrou, no entanto, estimular de modo eficaz o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese, apesar dos níveis não mensuráveis de LH.

### **Alfalutropina**

Após a administração intravenosa, a alfalutropina é rapidamente distribuída com uma meia-vida inicial de aproximadamente uma hora e eliminada do organismo com uma meia-vida final de cerca de 10-12 horas. O volume de distribuição em *steady-state* é de cerca de 10-14 L. A alfalutropina mostra uma farmacocinética linear, conforme avaliado pela área sob a curva (AUC), a qual é diretamente proporcional à dose administrada. O *clearance* total é de cerca de 2 L/h e menos de 5% da dose é excretada na urina. O tempo médio de permanência é de aproximadamente 5 horas.

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 60%; a meia-vida final é levemente prolongada. A farmacocinética da alfalutropina, após administração única e repetida de alfalutropina, é comparável e a taxa de acumulação da alfalutropina é mínima. Não há interação farmacocinética com a alfafolitropina quando administrada simultaneamente.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pergoveris® é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade às substâncias-ativas alfafolitropina e alfalutropina, ou a qualquer um dos excipientes;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise;
- hipertrofia ou cistos ovarianos não originados por doença do ovário policístico;
- hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida;
- carcinoma do útero, ovário ou mama.

Pergoveris® não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como:

- insuficiência ovariana primária;
- malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com gravidez;
- fibromiomas uterinos incompatíveis com gravidez.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Pergoveris® contém substâncias gonadotróficas potentes capazes de causar reações adversas brandas a graves, e deve ser prescrito somente por médicos familiarizados com distúrbios de fertilidade e seu tratamento.

O tratamento com gonadotrofinas requer o compromisso de médicos e profissionais de saúde, assim como a existência de equipamento de monitorização adequado. Na



mulher, a utilização segura e eficaz de Pergoveris® requer monitorização ecográfica regular da resposta ovariana, isoladamente ou, de preferência, em conjunto com a determinação dos níveis séricos de estradiol. Pode existir um certo grau de variabilidade na resposta individual à administração de FSH/LH, podendo ocorrer uma resposta insuficiente em algumas pacientes. Deve ser utilizada em mulheres a dose mínima eficaz em relação ao objetivo do tratamento.

A autoadministração de Pergoveris® deverá ser unicamente efetuada por pacientes bem motivadas, adequadamente treinadas e que tenham acesso às recomendações de um especialista. A primeira injeção de Pergoveris® deve ser administrada sob supervisão médica direta.

Pacientes com porfíria ou histórico familiar de porfíria devem ser cuidadosamente monitorizadas durante o tratamento com Pergoveris®. O agravamento ou a primeira manifestação desta situação pode requerer a suspensão do tratamento.

Pergoveris® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “livre de sódio”.

Pergoveris® contém 30 mg de sacarose por dose. Esta informação deve ser levada em consideração em pacientes portadores de diabetes mellitus.

### **Este medicamento contém SACAROSE.**

Antes do início do tratamento, deve ser avaliada a infertilidade do casal e as possíveis contraindicações de uma gravidez. Em particular, as pacientes devem ser avaliadas para as seguintes situações, devendo ser instituído um tratamento específico apropriado:

- hipotireoidismo;
- insuficiência da supra-renal;
- hiperprolactinemia;
- tumores do hipotálamo ou da hipófise.

Pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular possuem um risco aumentado de desenvolvimento de hiperestimulação ovariana devido a uma possível resposta estrogênica excessiva e desenvolvimento folicular múltiplo.

Nos ensaios clínicos, a alfatropina combinada com alfafolitropina demonstrou aumentar a sensibilidade ovariana às gonadotrofinas. Se um aumento da dose de FSH for considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e com incrementos de 37,5-75 UI, utilizando um medicamento contendo alfafolitropina.

A síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) é uma situação clínica distinta da hipertrofia ovariana assintomática. A OHSS é uma síndrome que pode se manifestar em graus crescentes de gravidade. É caracterizada por um aumento marcado do volume ovariano, elevados níveis séricos de esteroides sexuais e um aumento da permeabilidade vascular, o que pode resultar numa acumulação de fluidos nas cavidades peritoneal, pleural e, raramente, pericárdica.

Em casos graves de OHSS pode observar-se a seguinte sintomatologia:

- dor abdominal;
- distensão abdominal;
- hipertrofia ovariana grave;
- aumento de peso;
- dispneia;
- oligúria;
- sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia.

A avaliação clínica pode revelar:

- hipovolemia;
- hemoconcentração;
- desequilíbrio eletrolítico;
- ascite;
- hemoperitônio;
- derrame pleural;
- hidrotórax;
- distensão pulmonar aguda;
- eventos tromboembólicos.

Muito raramente, uma OHSS grave pode ser complicada por embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio.

Uma resposta excessiva ovariana ao tratamento com gonatropinas raramente origina uma OHSS, exceto quando se administra hCG para induzir a ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana é prudente não administrar hCG e recomendar à paciente que se abstenha de ter relações sexuais ou utilize métodos anticoncepcionais de barreira, durante pelo menos 4 dias. A OHSS pode progredir rapidamente (dentro de 24 horas até vários dias) até se tornar severa, devendo as pacientes, portanto, ser acompanhadas durante pelo menos duas semanas após a administração de hCG.

Para minimizar o risco de OHSS ou de gravidez múltipla, recomenda-se a monitorização ecográfica, bem como doseamentos de estradiol. Na anovulação, o risco da OHSS é aumentado por um nível de estradiol sérico > 900 pg/ml (3300 pmol/L) e pela presença de mais de 3 folículos de 14 mm ou mais de diâmetro.

A adesão à posologia recomendada e ao esquema de administração de Pergoveris® e FSH, assim como uma cuidadosa monitorização do tratamento, minimizam a incidência de hiperestimulação ovariana e de gravidez múltipla.

A OHSS pode ser mais grave e mais prolongada caso ocorra gravidez. Na maior parte das vezes, a OHSS ocorre após a suspensão do tratamento hormonal e atinge o seu máximo cerca de sete a dez dias após o tratamento. Geralmente, a OHSS cessa espontaneamente, com o início do fluxo menstrual.

Se ocorrer OHSS grave, deve-se suspender o tratamento com gonadotrofinas. A paciente deverá ser hospitalizada para tratamento específico da OHSS. Esta síndrome apresenta maior incidência em mulheres com doença do ovário policístico.

Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez e nascimentos múltiplos é aumentada quando comparada à concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. A fim de minimizar o risco de gravidez múltipla, recomenda-se monitorização cuidadosa da resposta ovariana. As pacientes devem ser avisadas do risco potencial de nascimentos múltiplos antes de iniciarem o tratamento.

A incidência de perda da gravidez por aborto é mais elevada em pacientes submetidas à estimulação do crescimento folicular para indução da ovulação do que na população normal.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada nos casos em que existe risco assumido de OHSS ou de gravidez múltipla.

Mulheres com histórico de doença tubária apresentam risco de gravidez ectópica, quer a gravidez ocorra por concepção espontânea ou com tratamentos de infertilidade. A prevalência de gravidez ectópica após uma FIV apresentou valores de 2 a 5%, quando comparada com 1 a 1,5% na população em geral.

Foram relatadas neoplasias no ovário e em outros órgãos do sistema reprodutor, benignos e malignos, em mulheres submetidas a regimes terapêuticos múltiplos para o

tratamento da infertilidade. Não se sabe se o tratamento com gonadotrofinas aumenta o risco basal destes tumores em mulheres inférteis.

A prevalência de malformações congênitas após técnicas de reprodução assistida pode ser levemente superior quando comparada às concepções espontâneas. Acredita-se que isto possa ser originado pelas diferenças nas características dos progenitores (como idade materna e características do esperma) e por gravidez múltipla.

Em mulheres com risco conhecido de eventos tromboembólicos, como as que apresentem antecedentes familiares, o tratamento com gonadotrofinas pode aumentar o risco. Nestes casos, deverá ser analisada a relação risco/benefício da administração de gonadotrofinas. Deve ser observado, no entanto, que a própria gravidez aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes pediátricos**

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população pediátrica.

#### **Idosos**

Não há indicação relevante para o uso de Pergoveris® na população idosa. A segurança e a eficácia de Pergoveris® nesta população não foi estabelecida.

#### **Pacientes com insuficiência renal/hepática**

A segurança, eficácia e farmacocinética de Pergoveris® não foram estabelecidas para pacientes com insuficiência renal/hepática.

#### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Gravidez e aleitamento**

Pergoveris® não deve ser administrado durante a gravidez ou o aleitamento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Pergoveris® não deve ser administrado com outros medicamentos na mesma seringa, exceto com alfafolitropina, para a qual estudos demonstraram que a coadministração não altera significativamente a atividade, estabilidade e as propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas das substâncias-ativas.

Nenhuma outra interação medicamentosa clinicamente significativa foi relatada durante o tratamento com Pergoveris®.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Prazo de validade: 24 meses.

Este medicamento é de uso único e deve ser utilizado imediatamente após abertura e reconstituição.

Conservar em temperatura entre 15 e 30°C. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Pergoveris® é fornecido como pó e solvente para solução injetável. O pó é branco e liofilizado. O solvente é uma solução límpida e incolor. Pergoveris® deve ser reconstituído com o solvente imediatamente antes da utilização. A solução reconstituída não deve ser administrada se contiver partículas ou não se encontrar límpida.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Este medicamento deve ser utilizado imediatamente após aberto e reconstituído.  
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.  
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com Pergoveris® deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios de fertilidade. Pergoveris® deve ser administrado por via subcutânea. O pó deve ser reconstituído imediatamente antes da sua utilização com o solvente fornecido. Pergoveris® é de uso único.

Em mulheres com insuficiência de LH e FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), o objetivo da terapia com Pergoveris® é o desenvolvimento de um único folículo de Graaf maduro, a partir do qual o ovócito será liberado após a administração de gonadotropina coriônica humana (hCG). Pergoveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias. Dado que estas pacientes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrógeno endógena, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada pela medição das dimensões do folículo por meio de ecografia e do nível de estrógeno. Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de um frasco de Pergoveris®. Caso seja utilizado menos de um frasco diariamente, a resposta folicular pode ser insatisfatória, pois a quantidade de alfafolitropina pode ser insuficiente.

Caso um aumento da dose de FSH seja considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado preferencialmente após intervalos de 7-14 dias e com incrementos de 37,5 a 75 UI, utilizando um medicamento contendo alfafolitropina. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos por até 5 semanas.

Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de Pergoveris®. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU).

Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo.

Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e hCG não deve ser administrado. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior.

Nos ensaios clínicos, pacientes com insuficiência grave de FSH e LH foram definidas pelo nível sérico de LH endógeno <1,2 UI/L, determinado num laboratório central. Contudo, deve-se ter em conta a existência de variações entre as determinações de LH efetuadas em diferentes laboratórios. Nestes ensaios, a taxa de ovulação por ciclo foi 70-75%.

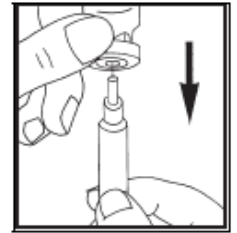
Pergoveris® pode ser administrado com alfafolitropina numa injeção única.

### **Modo de Usar**

1. Lave as mãos. É importante que as suas mãos e os utensílios que vai utilizar estejam tão limpos quanto possível.
  - Reúna, numa superfície limpa, tudo o que irá necessitar:
  - um frasco contendo Pergoveris® em pó;
  - um frasco contendo solvente (água para injeção);
  - algodão embebido em álcool;

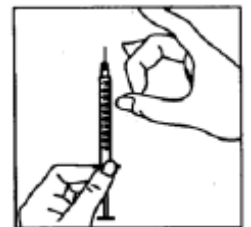
- uma seringa;
- uma agulha para reconstituição e uma agulha fina para injeção subcutânea;
- recipiente apropriado para descarte de material.

2. Remova a tampa protetora do frasco. Acople a agulha de reconstituição na seringa e introduza um pouco de ar dentro da seringa puxando o êmbolo até aproximadamente a marca de 1 ml. Insira então a agulha no frasco, empurre o êmbolo para expelir o ar, inverta o frasco e retire suavemente todo o solvente. Coloque a seringa cuidadosamente na superfície de trabalho, tendo cuidado para não tocar na agulha.



3. Preparo da solução para injeção: Retire a tampa protetora do frasco contendo Pergoveris® em pó, pegue a seringa e injete lentamente o solvente no frasco. Misture suavemente (com movimentos circulares) o conteúdo do frasco, sem retirar a seringa. Não agite. Após a dissolução do pó (que normalmente ocorre de imediato), verifique se a solução resultante está límpida e não contém partículas. Inverta o frasco e aspire vagarosamente a solução para dentro da seringa.

4. Troque a agulha de reconstituição pela agulha fina e, caso veja bolhas de ar na seringa, remova-as segurando a seringa com a agulha virada para cima. Suavemente, dê pequenos toques na seringa até que todas as bolhas de ar se juntem no topo. Empurre o êmbolo vagarosamente até desaparecerem as bolhas de ar.



5. Injete imediatamente a solução. Desinfete a zona com o algodão embebido em álcool. Faça uma prega cutânea – apertando firmemente a pele entre o polegar e o indicador – e insira a agulha com firmeza em um ângulo de 45° a 90°. Injete por via subcutânea. Não injete diretamente numa veia. Injete a solução empurrando suavemente o êmbolo. Tome o tempo que necessitar para injetar toda a solução. Retire imediatamente a agulha e limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool, fazendo movimentos circulares.



6. Descarte todo o material utilizado. Uma vez terminada a injeção, descarte imediatamente todas as agulhas e recipientes de vidro vazios. Deve-se descartar qualquer solução não utilizada.

O volume final da solução reconstituída é 1 mL e contém 150 UI de r-hFSH e 75 UI de r-hLH por mililitro (mL).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

### Distúrbios do sistema nervoso

Reação muito comum (> 1/10): Cefaleia.

### Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Reação muito rara (< 1/10.000): Exacerbação ou agravamento da asma.

**Distúrbios gastrointestinais**

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): Dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cólicas e distensão abdominal.

**Vasculopatias**

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): Tromboembolismo normalmente associado com síndrome de hiperestimulação ovariana grave (OHSS).

**Alterações no local de administração**

Reação muito comum ( $> 1/10$ ): Reações leves a graves no local da injeção (dor, rubor, equimose, edema e irritação).

**Distúrbios do sistema imune**

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): Reações alérgicas sistêmicas leves (formas ligeiras de eritema como o cutâneo, edema, urticária, dificuldades respiratórias). Foram também notificados casos graves de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas.

**Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama**

Reação muito comum ( $> 1/10$ ): Cistos ovarianos.

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): Dor mamária, dor pélvica, OHSS leve a moderada

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): OHSS grave.

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): Torção do ovário, uma complicação da OHSS.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Os efeitos da superdose de Pergoveris<sup>®</sup> são desconhecidos. No entanto, pode se admitir a ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS****SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE**

**0800 727-7293**

**www.merck.com.br**

M.S. 1.0089.0360

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

**Fabricado por:**

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

**Embalado por:**

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevidéo – Uruguai

**Importado por:**

**MERCK S.A.**

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ

CEP 22710-571

CNPJ 33.069.212/0001-84

Indústria Brasileira

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/04/2021.**



**PERGOVERIS® Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2021		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2021		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	<b>VPS:</b> Reações adversas (alerta VigiMed)	VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI  Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
20/05/2019	0446815/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1851551/17-7	1928 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	Resolução-RE 3.400/2018 (DOU 17/12/2018)	Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico da forma farmacêutica solução injetável em canetas preenchidas	VP/VPS	Solução injetável em canetas preenchidas 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI  Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 UI
17/10/2016	2395944/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2016	2395944/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Reações adversas. <b>VP/VPS:</b> Composição (ajuste DCBs); Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U
19/06/2014	0486045/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2014	0486045/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (Farm, Resp.).	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U
09/10/2013	0852995/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2013	0852995/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (Farm, Resp.).	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U



**PERGOVERIS® Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/05/2013	0359975/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2009	691699/09-6	1529 - Produto biológico - registro de produto	19/07/2010 (Resolução - RE 3385/1010)	Peticionamento para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 150 UI + 75 U