



# Pergoveris® 150 I.E./75 I.E.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pergoveris® 150 I.E./75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 150 I.E. (entsprechend 11 Mikrogramm) Folitropin alfa\* (r-hFSH) und 75 I.E. (entsprechend 3 Mikrogramm) Lutropin alfa\* (r-hLH).

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 150 IE r-hFSH und 75 IE r-hLH pro Milliliter.

\* aus gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weiße bis grauweiße, gefriergetrocknete Kügelchen.  
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Pergoveris ist indiziert zur Stimulation der Follikelreifung bei erwachsenen Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Pergoveris muss unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

#### Dosierung

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel (hypogonadotroper Hypogonadismus) leiden, ist das Ziel der Behandlung mit Pergoveris die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf'schen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. Pergoveris muss in einer Abfolge täglicher Injektionen verabreicht werden. Da die Patientinnen unter Amenorrhoe leiden und ihre endogene Östrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Die Behandlung sollte dem individuellen Ansprechen der Patientin angepasst werden, welches durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messung des Östrogenspiegels beurteilt wird. Empfohlen wird ein Behandlungsbeginn mit einer Durchstechflasche Pergoveris täglich. Falls weniger als eine Durchstechflasche täglich angewendet wird, kann die Follikelreaktion unzureichend sein, da die zugeführte Menge an Lutropin alfa zu gering ist (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis

vorzugsweise in Intervallen von 7–14 Tagen und in Schritten von 37,5–75 I.E. mit einer dafür zugelassenen Folitropin-alfa-Zubereitung vorgenommen werden. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszudehnen.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Pergoveris-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 bis 10.000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion sowie am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus-Luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis wieder aufgenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Es gibt keine relevante Indikation für einen Einsatz von Pergoveris bei älteren Patienten. Sicherheit und Wirksamkeit von Pergoveris bei älteren Patienten sind nicht erwiesen.

##### Nieren- und Leberinsuffizienz

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Pergoveris bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurden nicht ermittelt.

##### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Pergoveris bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Pergoveris wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Pergoveris muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Das Pulver sollte unmittelbar vor der Anwendung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Nur solche Patienten sollten sich Pergoveris selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Pergoveris ist kontraindiziert bei Patientinnen mit

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse,
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, sofern sie nicht durch ein polyzystisches Ovarialsyndrom bedingt oder unbekannter Ursache sind,
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache,
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom.

Pergoveris darf nicht angewendet werden, wenn die beabsichtigte Wirkung nicht erzielt werden kann, wie bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz,
- Missbildungen der Geschlechtsorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen,
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pergoveris enthält stark wirksame gonadotrope Substanzen, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen können; es sollte nur von Ärzten angewendet werden, die umfassend mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand seitens der Ärzte und des medizinischen Fachpersonals sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Der sichere und wirksame Einsatz von Pergoveris bei Frauen erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Östradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion der Patientinnen auf die FSH/LH-Gabe kann bis zu einem gewissen Grade, bis hin zu einer unzureichenden Reaktion, variieren. Es sollte jeweils die geringste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

#### Porphyrie

Patientinnen, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyrie in der Familie aufgetreten ist, müssen während der Behandlung mit Pergoveris engmaschig überwacht werden. Bei diesen Patienten kann Pergoveris die Gefahr eines akuten Anfalls erhöhen. Eine Verschlechterung oder ein erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

#### Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft untersucht sein. Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Bei Patientinnen, die sich einer Stimulation des Follikelwachstums unterziehen, ist die Gefahr einer Überstimulation aufgrund überschießender Östrogenreaktion und multipler Follikelbildung erhöht.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien, ist ein OHSS ein Zustand, der sich in zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Es umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche

# Pergoveris® 150 I.E./75 I.E.



zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot sowie thromboembolische Ereignisse festgestellt werden.

Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten, wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen junges Lebensalter, geringe Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder rasch ansteigende Östradiolspiegel im Serum ( $> 900 \text{ pg/ml}$  oder  $> 3.300 \text{ pmol/l}$  bei anovulatorischen Patientinnen), frühere OHSS-Episoden und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (3 Follikel mit einem Durchmesser von  $\geq 14 \text{ mm}$  bei anovulatorischen Patientinnen).

Durch Einhaltung der empfohlenen Pergoveris- und FSH-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden. Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5.500 \text{ pg/ml}$  oder  $> 20.200 \text{ pmol/l}$  und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt meistens nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Gewöhnlich klingt es mit Eintreten der Menstruation spontan ab. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, muss die Gonadotropinbehandlung abgebrochen werden, sofern sie noch andauert. Die Patientin sollte hospitalisiert werden,

und eine spezielle Therapie gegen OHSS ist einzuleiten. Dieses Syndrom tritt mit höherer Inzidenz bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf.

Wenn das Risiko eines OHSS besteht, sollte der Abbruch der Behandlung erwogen werden.

## Ovarialtorsion

Nach einer Behandlung mit anderen Gonadotropinen wurden Fälle von Ovarialtorsion berichtet. Dies kann mit anderen Risikofaktoren, wie OHSS, Schwangerschaft, vorhergehende Abdominalchirurgie, Ovarialtorsion in der Anamnese, frühere oder derzeit vorhandene Ovarialzyste und polyzystisches Ovarialsyndrom, in Verbindung gebracht werden. Eine Schädigung der Eierstöcke aufgrund verminderter Blutzufuhr kann durch Frühdiagnose und sofortige Detorsion eingeschränkt werden.

## Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen. Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Die Patientinnen sind über das potentielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft vor Beginn der Behandlung zu informieren. Wenn das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft besteht, sollte der Abbruch der Behandlung erwogen werden.

## Fehlgeburten

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als im Bevölkerungsdurchschnitt.

## Ektopre Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion liegt höher als in der Allgemeinbevölkerung.

## Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Ovulationsinduktion unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen Einfluss auf das Risiko unfruchtbarer Frauen für diese Tumoren hat.

## Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher

liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

## Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder familiäre Anamnese, Thrombophilie oder starke Fettleibigkeit (Body-Mass-Index  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

## Natrium

Pergoveris enthält weniger als  $1 \text{ mmol}$  Natrium ( $23 \text{ mg}$ ) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pergoveris darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze verabreicht werden, ausgenommen Folitropin alfa, für das in Studien nachgewiesen wurde, dass die Aktivität und die Stabilität sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffs durch die gleichzeitige Anwendung nicht signifikant verändert werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Pergoveris während einer Schwangerschaft. Daten von einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine nachteiligen Auswirkungen von Folitropin alfa und Lutropin alfa auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung nach einer kontrollierten Stimulation der Ovarien. In Tierstudien wurde keine teratogene Wirkung von solchen Gonadotropinen beobachtet. Die klinischen Daten reichen nicht aus, um bei einer Exposition während der Schwangerschaft eine teratogene Wirkung von Pergoveris auszuschließen.

### Stillzeit

Pergoveris ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

Pergoveris ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pergoveris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.



# Pergoveris® 150 I.E./75 I.E.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle). Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses angesehen werden muss. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen, für gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

### Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden gemäß den MedDRA-Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit aufgeführt. Es werden die folgenden Häufigkeitskategorien verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

### Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Thromboembolien, gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

Häufig: Brustschmerzen, Beckenschmerzen, leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Leichte oder starke Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Auswirkungen einer Überdosierung von Pergoveris sind nicht bekannt. Es besteht jedoch die Möglichkeit für das Auftreten eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

### Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA30

Pergoveris ist eine Zubereitung aus Follikelstimulierendem Hormon und luteinisierendem Hormon, die beide von gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert werden.

### Wirkmechanismus

Die Wirksamkeit der Kombination von Folitropin alfa und Lutropin alfa bei Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus wurde in klinischen Studien belegt.

Bei der Stimulation der Follikelreifung in anovulatorischen Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist der primäre Effekt, der aus der Verabreichung von LH resultiert, die Erhöhung der Östradiolsekretion in den Follikeln, deren Wachstum durch FSH stimuliert wird.

### Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von  $< 1,2$  I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt. In diesen Studien lag die Ovulationsrate bei 70–75 % pro Zyklus.

### Klinische Wirksamkeit

Die passende Dosierung von Lutropin alfa wurde in einer Studie an Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus und endogenen LH-Serumspiegeln unter  $1,2$  I.E./l untersucht. Eine Dosierung von  $75$  I.E. Lutropin alfa täglich (in Kombination mit  $150$  I.E. Folitropin alfa) führte zu angemessener Follikelreifung und Östrogenproduktion. Eine Dosierung von  $25$  I.E. Lutropin alfa täglich (in Kombination mit  $150$  I.E. Folitropin alfa) resultierte in unzureichender follikulärer Entwicklung. Mit einer Gabe von weniger als einer Durchstechflasche Pergoveris täglich

könnte daher eine zu geringe Menge an LH zugeführt werden, um eine ausreichende Follikelstimulation zu gewährleisten.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Folitropin alfa und Lutropin alfa ergeben das gleiche pharmakokinetische Profil wie die separate Gabe von Folitropin alfa und Lutropin alfa.

### Folitropin alfa

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Folitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt  $10$  l.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Folitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert wurde, hat Folitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich die Follikelentwicklung und Steroidgenese wirksam stimuliert.

#### Elimination

Die Gesamt-Clearance liegt bei  $0,6$  l/Std. und ein Achtel der applizierten Dosis von Folitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

### Lutropin alfa

#### Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Lutropin alfa mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr einer Stunde rasch verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 10 bis 12 Stunden ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt etwa 10 bis 14 l. Lutropin alfa weist eine lineare Pharmakokinetik auf, wie durch die AUC ermittelt wurde, welche der verabreichten Dosis direkt proportional ist. Nach subkutaner Anwendung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 60 %; die terminale Halbwertszeit ist leicht verlängert. Die Pharmakokinetik von Lutropin alfa nach einmaliger Gabe ist mit der nach wiederholter Gabe vergleichbar, und die Akkumulationsrate von Lutropin alfa ist minimal. Die mittlere Verweildauer beträgt ungefähr 5 Stunden.

#### Elimination

Die Gesamtclearance beträgt etwa  $2$  l/h, und es werden weniger als 5 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Folitropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

# Pergoveris® 150 I.E./75 I.E.



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Sucrose  
Polysorbat 20  
Methionin  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Phosphorsäure 85 % (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung

Pergoveris ist zum sofortigen und einmaligen Gebrauch nach Anbruch und Rekonstitution bestimmt und darf deshalb nach Anbruch und Rekonstitution nicht gelagert werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflaschen mit 3 ml Volumen (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylgummi) und gebördelten Aluminiumkappen.

1 Durchstechflasche enthält 11 Mikrogramm r-hFSH und 3 Mikrogramm r-hLH.

Lösungsmittel: Durchstechflaschen mit 3 ml Volumen (Typ-I-Glas) mit Teflon-beschichteten Gummistopfen und gebördelten Aluminiumkappen.

1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgrößen zu 1, 3 oder 10 Durchstechflaschen mit Pulver sowie der entsprechenden Anzahl von Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Öffnen und Rekonstitution zur sofortigen Anwendung und zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### Rekonstitution

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,5–7,5.

Pergoveris muss vor der Anwendung durch behutsames Umschwenken mit dem Lösungsmittel rekonstituiert werden. Die rekonstituierte Lösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Pergoveris kann mit Folitropin alfa gemischt und in derselben Spritze verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono Europe Limited  
56 Marsh Wall  
London E14 9TP  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/396/001

EU/1/07/396/002

EU/1/07/396/003

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Juni 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
22. Mai 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt