

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 300 I.E. (entsprechend 22 Mikrogramm) Follitropin alfa* (r-hFSH) und 150 I.E. (entsprechend 6 Mikrogramm) Lutropin alfa* (r-hLH) in 0,48 ml Lösung.

* Rekombinantes humanes Follitropin alfa und rekombinantes humanes Lutropin alfa werden mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion). Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,5–7,5, die Osmolalität 250–400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pergoveris wird angewendet 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 Choriogonadotropin (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.

Ein Behandlungsschema beginnt mit der empfohlenen Dosis von Pergoveris mit 150 I.E. r-hFSH und 75 I.E. r-hLH täglich. Falls weniger als die empfohlene Tagesdosis von Pergoveris 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 Follitropin-alfa-Zubereitung vorgenommen werden. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszuweiten.

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 (IU) 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 Patientinnen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pergoveris bei älteren Patientinnen ist nicht erwiesen.

Nieren- und Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Pergoveris wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von Pergoveris muss unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patientinnen sollten sich Pergoveris selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, 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 Patientinnen 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, Nebennierenrindensuffizienz 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 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 pg/ml oder > 3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen), frühere OHSS-Episoden und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (3 Follikel mit einem Durchmesser von ≥ 14 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 pg/ml oder > 20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 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.

Ektoper 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 assis-

tierten 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 kg/m²), 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 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pergoveris Injektionslösung im Fertigpen darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze verabreicht werden.

Pergoveris Injektionslösung im Fertigpen kann gleichzeitig mit einer dafür zugelassenen Follitropin-alfa-Zubereitung als eigenständige Injektionen verabreicht 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 Follitropin alfa und Lutropin alfa auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung nach einer kontrollierten Stimulation der Ovarien. In tierexperimentellen Studien 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 Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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).

Tabellarische Auflistung 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gefäßkrankungen

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, Webseite: 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 rekombinantem humanem Follikel-stimulierendem Hormon (Follitropin alfa, r-hFSH) und rekombinantem humanem luteinisierendem Hormon (Lutropin alfa, r-hLH), die beide mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert werden.

Wirkmechanismus

Die Wirksamkeit der Kombination von Follitropin 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 hypo-

gonadotropem 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. Follitropin alfa) führte zu angemessener Follikelreifung und Östrogenproduktion. Eine Dosierung von 25 I.E. Lutropin alfa täglich (in Kombination mit 150 I.E. Follitropin alfa) resultierte in unzureichender follikulärer Entwicklung. Mit einer Gabe von Pergoveris mit weniger als 75 I.E. r-hLH täglich könnte daher eine zu geringe Menge an LH zugeführt werden, um eine ausreichende Follikelstimulation zu gewährleisten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Follitropin alfa

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin 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 Follitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert wurde, hat Follitropin 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 Follitropin 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 Folliotropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

Klinische Studien mit Pergoveris wurden mit einer gefriergetrockneten Formulierung durchgeführt. Eine klinische Vergleichsstudie zwischen der gefriergetrockneten und der flüssigen Formulierung ergab, dass die beiden Formulierungen bioäquivalent sind.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Argininmonohydrochlorid
Poloxamer 188
Methionin
Phenol
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Phosphorsäure 85 % (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Nach dem Öffnen kann das Arzneimittel für höchstens 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 3-ml-Glaspatrone (Borosilikatglas Typ I mit einem grauen Kolbenstopfen aus Brombutylgummi und einer Bördelkappe aus einem grauen Gummistopfenseptum und Aluminium) in einem vorgefertigten Fertigpen.

Jeder Fertigpen mit Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml enthält 0,48 ml Injektionslösung und kann zwei Dosen Pergoveris 150 I.E./75 I.E. abgeben.

Packung mit 1 Fertigpen mit Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml und 5 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar ist und keine Schwebstoffe aufweist.

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

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels siehe Packungsbeilage, Abschnitt „Hinweise zur Anwendung“.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/396/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Mai 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2017

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