

Pergoveris

R EF

Merck

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (900 IE + 450 IE)/1,44 ml

(Klar, färglös till svagt gul vätska.)

Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet,
gonadotropiner

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Follitropin alfa

Lutropin alfa

ATC-kod:

G03GA30

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/2023.

Indikationer

Pergoveris är avsett för stimulering av follikelutveckling hos vuxna kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Kontraindikationer

Pergoveris är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariecysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

Pergoveris ska inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, såsom vid:

- primär äggstockssvikt
- missbildningar i sexualorganen oförenliga med graviditet
- uterusmyom oförenliga med graviditet

Dosering

Behandling med Pergoveris ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Hos kvinnor med brist på LH och FSH är målet med Pergoveris-behandlingen att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter tillförsel av humant koriongonadotropin (hCG). Pergoveris bör ges som en serie dagliga injektioner. Om patienten är amenorroiska och har låg endogen östrogensekretion, kan behandlingen påbörjas när som helst.

En behandlingsregim inleds med den rekommenderade dosen Pergoveris innehållande 150 IE r-hFSH/75 IE r-hLH per dag. Om mindre än den rekommenderade dagliga dosen av Pergoveris

används kan det follikulära svaret bli otillräckligt eftersom mängden lutropin alfa kan vara otillräcklig (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandlingen bör anpassas till patientens individuella svar genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och östrogennivåer.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall med hjälp av ett godkänt preparat innehållande follitropin alfa. Det kan vara acceptabelt att förlänga stimuleringstiden upp till 5 veckor i en och samma cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram av r-hCG eller 5 000 IE till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista Pergoveris-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om svaret är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling kan påbörjas igen i nästa behandlingscykel med en FSH-dos som är lägre än vid den föregående cykeln (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns ingen relevant indikation för användning av Pergoveris för äldre. Säkerhet och effekt för detta läkemedel för äldre patienter har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för detta läkemedel för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av detta läkemedel för en pediatrik population.

Administreringssätt

Pergoveris är avsett för subkutan administrering. Den första injektionen ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Anvisningar om användning av detta läkemedel finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Pergoveris innehåller potenta gonadotropa ämnen som kan orsaka milda till uttalade biverkningar, och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Innan behandlingen påbörjas, bör en bedömning göras huruvida parets infertilitet är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på hypotyreos, bristande binjurebarksfunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för övervakning finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av Pergoveris till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller, vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH/LH-tillförseln mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter svarar dåligt på FSH/LH. Den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet bör användas för kvinnor.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med Pergoveris. Hos dessa patienter kan Pergoveris öka risken för ett akut anfall. Ett första tecken på eller en försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom och återgår vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroider och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i peritoneum, pleura och i sällsynta fall även i perikardium.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andnöd, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré.

Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller akuta andningssvårigheter och tromboemboliska händelser.

Allvarligt OHSS kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska händelser såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar låg ålder, låg kroppsvikt, polycystiskt ovarieellt syndrom, höga doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (> 900 pg/ml eller $> 3\,300$ pmol/liter vid

anovulation), tidigare episoder av OHSS och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (> 3 folliklar på ≥ 14 mm i diameter vid anovulation).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för Pergoveris och FSH följs. För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på OHSS uppstår, såsom serumnivå av estradiol $> 5\,500$ pg/ml eller $> 20\,200$ pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Vanligtvis går OHSS över av sig själv i och med att menstruationen startar. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Om uttalad OHSS uppträder bör gonadotropinbehandlingen avbrytas, om den fortfarande pågår. Patienten ska läggas in på sjukhus och specifik behandling för OHSS initieras. Detta syndrom uppträder i högre utsträckning hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom.

När risk för OHSS antas föreligga bör avbrott av behandlingen övervägas.

Ovarietorsion

Fall av ovarietorsion har rapporterats efter behandling med andra gonadotropiner. Detta kan vara förknippat med andra riskfaktorer som OHSS, graviditet, tidigare bukkirurgi, tidigare historia med ovarietorsion, tidigare eller nuvarande ovariecysta och polycystiskt ovariesyndrom. Skador på ovariet på grund av minskad blodförsörjning kan begränsas med tidig diagnos och omedelbar detorsion.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbörd är högre för patienter som genomgår ovulationsinduktion än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen. För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas. När risk för flerbörd antas föreligga bör man överväga att avbryta behandlingen.

Graviditetsförlust

Frekvensen för graviditetsförlust genom missfall eller abort är högre för patienter som genomgår follikelstimulering för ovulationsinduktion än den är i den normala populationen.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter assisterad reproduktionsteknologi (ART) än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera kuromgångar för fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på olika egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, trombofili eller svår fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör dock också noteras att graviditet i sig självt, liksom OHSS, medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Natrium

Pergoveris innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Pergoveris injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna får inte administreras som en blandning med andra läkemedel i samma injektion.

Pergoveris injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna kan administreras samtidigt med ett godkänt preparat innehållande follitropin alfa som separata injektioner.

Graviditet

Graviditet

Pergoveris är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter tyder på att follitropin alfa och lutropin alfa inte har några biverkningar på vare sig graviditet, utveckling av embryo eller foster, förlossning eller postnatal utveckling efter kontrollerad ovariell stimulering. Inga teratogena effekter av gonadotropiner har observerats under djurstudier. När det gäller exponering under graviditet är kliniska data inte tillräckliga för att utesluta en teratogen effekt av Pergoveris.

Amning

Pergoveris är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Pergoveris är indicerat för användning vid infertilitet (se avsnitt Indikationer).

Trafik

Pergoveris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt OHSS har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall, vanligtvis i samband med uttalat OHSS (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar listas nedan med hjälp av MedDRA system organ klass och efter frekvens. De frekvenskategorier som används är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till svåra överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism, oftast i samband med uttalat OHSS

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Bröstsmärtor, bäckensmärtor, mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Svår OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Sällsynta: Komplikationer av svår OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Milda till svåra reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, erytem, hematom, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Effekten av en överdos av Pergoveris är okänd. Emellertid finns det en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hantering

Behandlingen riktas mot symtom.

Farmakodynamik

Pergoveris är ett preparat som innehåller rekombinant humant follikelstimulerande hormon (follitropin alfa, r-hFSH) och rekombinant humant luteiniserande hormon (lutropin alfa, r-hLH) framställt i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

Verkningsmekanism

Luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) utsöndras från adenohypofysen som svar på gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. I tekaceller stimulerar LH utsöndringen av androgener som överförs till

granulosaceller för omvandling till östradiol (E2) av aromatas. I granulosaceller stimulerar FSH utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Inhibin- och östradiolnivåer stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan östradiolnivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att gonadotropinbehandlingen har inletts. Den primära effekten av administrering av r-hLH är en dosrelaterad ökning i E2-utsöndring, vilket i sin tur förstärker effekten av r-hFSH på follikeltillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. I dessa studier var ovulationsförekomsten 70-75 % per cykel. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I en klinisk studie hos kvinnor med hypogonadotrop hypogonadism och en endogen serumnivå av LH $< 1,2$ IE/l undersöktes den lämpliga dosen av rekombinant hLH (r-hLH). En dos på 75 IE r-hLH dagligen (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterade i adekvat

follikelutveckling och östrogenproduktion. En dos på 25 IE av r-hLH dagligen (i kombination med 150 IE r-hFSH) resulterade i otillräcklig follikelutveckling.

Därför kan tillförsel av Pergoveris innehållande mindre än 75 IE r-hLH dagligen bidra till för låg LH aktivitet för att säkerställa adekvat follikelutveckling.

Farmakokinetik

Kliniska studier med Pergoveris utfördes med en frystorkad formulering. En jämförande klinisk studie mellan den frystorkade formuleringen och vätskeformuleringen visade att de två formuleringarna var bioekvivalenta.

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Follitropin alfa

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras från kroppen med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepade administrering och steady state-nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Lutropin alfa

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras lutropin alfa snabbt ut i kroppen med en initial halveringstid på ca 1 timme, och det elimineras från kroppen med en terminal halveringstid på ca 9-11 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 5-14 l. Lutropin alfa uppvisar linjär farmakokinetik; AUC är direkt proportionell mot den administrerade dosen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 56% och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 8-21 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 450 IE. Farmakokinetiken efter enkel och upprepad administrering av lutropin alfa är jämförbar och ackumuleringen av lutropin alfa är minimal.

Eliminering

Total clearance ligger inom intervall 1,7 till 1,8 l/timme, och mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) follitropin alfa* (r-hFSH) och 450 IE (motsvarande 18 mikrogram) lutropin alfa* (r-hLH) i 1,44 ml vätska

*rekombinant humant follitropin alfa och rekombinant humant lutropin alfa framställs i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Argininmonohydroklorid

Poloxamer 188

Metionin

Fenol

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 28 dagar vid 25 °C.

När förpackningen har öppnats kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid 25 °C. Andra förvaringstider och -förhållanden är användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Använd endast klar vätska utan partiklar. All oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnande.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar om användning av detta läkemedel finns i bipacksedeln och i "Bruksanvisning".

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös till svagt gul vätska.

Vätskans pH är 6,5-7,5, dess osmolalitet är 250-400 mOsm/kg.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (900 IE + 450 IE)/1,44 ml Klar, färglös till svagt gul vätska.

1 styck förfylld injektionspenna (fri prissättning), EF