

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergoveris 150 I.E./75 I.E., poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 150 I.E. (equivalent aan 11 microgram) follitropine alfa* (r-hFSH) en 75 I.E. (equivalent aan 3 microgram) lutropine alfa* (r-hLH).

Na reconstitutie bevat elke ml van de oplossing 150 I.E. r-hFSH en 75 I.E. r-hLH per milliliter.

* geproduceerd in genetisch gemodificeerde Chinese hamsterovariumcellen (CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: witte tot gebroken witte gevriesdroogde pellet.

Oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pergoveris is geïndiceerd voor de stimulatie van de follikelontwikkeling bij volwassen vrouwen met een ernstig tekort aan LH en FSH.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Pergoveris moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Dosering

Het doel van de behandeling met Pergoveris is bij vrouwen met een tekort aan LH en FSH de follikelontwikkeling gevolgd door volle rijping te bevorderen na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG). Pergoveris moet worden gegeven als kuur van dagelijkse injecties. Indien de patiënt amenorroïsch is en een geringe endogene oestrogensecretie heeft, kan de behandeling op elk moment worden gestart.

Een aanbevolen schema begint met één injectieflacon Pergoveris per dag. Wanneer minder dan één injectieflacon per dag wordt gebruikt, kan de ontwikkeling van de follikels onvoldoende zijn als gevolg van een tekort aan lutropine alfa (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt, zoals bepaald door het meten van de follikelgrootte met behulp van echo en oestrogenrespons.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur gebeuren met intervallen van 7 tot 14 dagen en met een verhoging in stappen van 37,5 tot 75 I.E., waarbij gebruik wordt gemaakt van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie tijdens een cyclus tot vijf weken te verlengen.

Wanneer een optimale reactie is bereikt, moet een enkele injectie van 250 microgram r-hCG of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG worden toegediend 24 tot 48 uur na de laatste Pergoveris injectie. De patiënt wordt geadviseerd om gemeenschap te hebben op de dag van de hCG toediening en de dag erna. Als alternatief kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van de arts over de klinische casus.

Ondersteuning van de luteale fase kan worden overwogen, daar een tekort aan substanties met luteotropische activiteit (LH/hCG) na de ovulatie kan leiden tot prematuur falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve reactie opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er bestaat geen relevante indicatie voor het gebruik van Pergoveris bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van dit geneesmiddel bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Pergoveris is bedoeld voor subcutane toediening. De eerste injectie moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Het poeder dient onmiddellijk vóór gebruik te worden gereconstitueerd met de meegeleverde oplossing. Zelftoediening dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende geïnstrueerde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Voor verdere instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Pergoveris is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren in de hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of cysten in de ovaria die niet door polycysteus ovariumsyndroom worden veroorzaakt en met onbekende oorzaak;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Pergoveris dient niet te worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Pergoveris bevat krachtige gonadotrope stoffen die milde tot ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken en mag enkel gebruikt worden door artsen die zeer goed vertrouwd zijn met problemen van onvruchtbaarheid en de behandeling daarvan.

Voordat met de behandeling wordt gestart, moet de infertiliteit van het paar eenduidig vastgesteld zijn en moeten vermeende contra-indicaties voor de zwangerschap zijn onderzocht. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en moet er een geschikte specifieke behandeling worden gegeven.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van de patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van Pergoveris bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiol. Er bestaat een zekere mate van interpatiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH/LH toediening, met weinig respons op FSH/LH bij sommige patiënten. Bij vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Pergoveris. Bij deze patiënten kan Pergoveris het risico op een acute aanval vergroten. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge seks steroiden spiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden en trombo-embolische voorvallen.

Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemisch CVA, of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn jonge leeftijd, 'lean body mass', polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), hogere doses exogene gonadotropinen, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (> 900 pg/ml of $> 3\ 300$ pmol/l bij anovulatie), eerdere episodes van OHSS en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (3 follikels met een diameter van ≥ 14 mm bij anovulatie).

Het risico van ovariële hyperstimulatie kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen dosering van Pergoveris en FSH en het toedieningsschema aan te houden. Monitoring van de stimulatiecyclus aan de hand van echografie en oestradiolmetingen wordt aanbevolen om risicofactoren vroegtijdig te identificeren.

Er zijn aanwijzingen dat hCG een belangrijke rol speelt bij het uitlokken van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn en langer aanhoudt als er zwangerschap optreedt. Om die reden wordt geadviseerd, zodra er tekenen van OHSS optreden, zoals serumspiegels van oestradiol $> 5\ 500$ pg/ml of $> 20\ 200$ pmol/l en/of ≥ 40 follikels in totaal, geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden toe te passen. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of binnen enkele dagen verergeren tot een ernstig medisch voorval. Meestal treedt het op na het stoppen van de hormonale behandeling en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Gewoonlijk verdwijnt OHSS spontaan bij het begin van de menstruatie. Daarom moeten patiënten gedurende minimaal twee weken na toediening van hCG worden gecontroleerd.

In geval van ernstige OHSS dient de gonadotropine-behandeling onderbroken te worden, als deze nog niet is voltooid. De patiënt dient in het ziekenhuis te worden opgenomen en specifieke behandeling dient gestart te worden. Dit syndroom komt vaker voor bij patiënten met Polycysteus Ovarium Syndroom.

Indien een verhoogd risico van OHSS wordt vermoed, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Ovariumtorsie

Na behandeling met andere gonadotropinen is ovariumtorsie gemeld. Dit kan samenhangen met andere risicofactoren als OHSS, zwangerschap, eerdere buikoperatie, voorgeschiedenis van ovariumtorsie, eerdere of huidige ovariumcyste en polycysteus ovariumsyndroom. Beschadiging van het ovarium als gevolg van verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroegtijdige diagnosestelling en onmiddellijke detorsie.

Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast treden meerlingzwangerschappen en meerlingeboortes vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meeste meerlingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder die van omvangrijke orde, bestaat een vergrote kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten. Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden wordt aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te volgen.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlingeboortes. Indien een verhoogd risico op meerlingenzwangerschap wordt vermoed, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Zwangerschapsafbreking

Het percentage zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van folliculaire ontwikkeling ondergaan voor ovulatie-inductie dan in de algemene bevolking.

Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na kunstmatige voortplantingstechnieken (ART, *assisted reproductive technologies*) bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het reproductieve systeem, bij vrouwen die veelvuldig therapie kregen voor behandeling van onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij deze onvruchtbare vrouwen.

Congenitale afwijkingen

Het voorkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, trombofilie of ernstige obesitas ('body mass index' > 30 kg/m²) kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zwangerschap zelf, evenals OHSS, een toename van de kans op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengt.

Natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pergoveris moet niet worden toegediend in een mengsel met andere geneesmiddelen in dezelfde injectie, behalve samen met follitropine alfa, waarvan klinische studies hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening geen significante veranderingen veroorzaakt in de activiteit, stabiliteit, farmacokinetiek of farmacodynamische eigenschappen van de werkzame stoffen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Pergoveris tijdens de zwangerschap. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarbij het middel werd gebruikt, laten geen bijwerkingen van follitropine alfa en lutropine alfa zien op de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling na gecontroleerde stimulering van de ovaria. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten van dergelijke gonadotropinen gebleken. In het geval van blootstelling tijdens zwangerschap zijn de klinische gegevens onvoldoende om een teratogeen effect van Pergoveris uit te sluiten.

Borstvoeding

Pergoveris is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Pergoveris is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pergoveris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats). Licht of matig OHSS is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden en wordt doorgaans in verband gebracht met ernstig OHSS (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder opgesomd naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De gebruikte frequentiecategorieën zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Milde tot ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en shock

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie, meestal in het kader van ernstige OHSS

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Pijnlijke borsten, bekkenpijn, mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Milde tot ernstige reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt zoals beschreven in rubriek 4.4.

Behandeling

De behandeling is gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotropinen, ATC-code: G03GA30.

Pergoveris is een preparaat van recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (follitropine alfa, r-hFSH) en recombinant humaan luteïniserend hormoon (lutropine alfa, r-hLH) en wordt middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Werkingsmechanisme

Het luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden uitgescheiden door de hypofysevoorkwab in reactie op het gonadotropine-‘releasing’ hormoon (GnRH) en spelen een complementaire rol in de follikelontwikkeling en ovulatie. In de thecacellen stimuleert LH de uitscheiding van androgenen, die worden overgebracht naar granulosa-cellen, waar zij door aromatase worden omgezet in oestradiol (E2). In granulosa-cellen stimuleert FSH de ontwikkeling van ovariële follikels, terwijl de werking van LH betrokken is bij de follikelontwikkeling, steroïdogenese en rijping.

Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiolspiegel nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de oestradiolspiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4-5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de gonadotropinetoediening, afhankelijk van de respons van de patiënt. Het primaire effect van de toediening van r-hLH is een dosisgerelateerde toename van E2-secretie, wat het effect van r-hFSH op de follikelgroei versterkt.

Klinische werkzaamheid

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gekenmerkt door een endogene serum-LH-spiegel van $< 1,2$ I.E./l, gemeten in een centraal laboratorium. In deze studies was de ovulatiefrequentie per cyclus 70 tot 75%. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In een klinische studie van vrouwen met hypogonadotroop hypogonadisme en een endogene serum LH-spiegel $< 1,2$ I.E./l is de geschikte dosis van r-hLH onderzocht. Een dagelijkse dosis van 75 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in adequate follikelgroei en oestrogeenproductie. Een dagelijkse dosis van 25 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in onvoldoende follikelgroei.

Toediening van minder dan één injectieflacon Pergoveris per dag kan daarom leiden tot te weinig LH-activiteit om adequate follikelgroei te verzekeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische onderzoeken met Pergoveris werden uitgevoerd met een gevriesdroogde formulering. Een vergelijkend klinisch onderzoek tussen de gevriesdroogde en de vloeibare formulering toonde bio-equivalentie aan tussen de twee formuleringen.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen follitropine alfa en lutropine alfa bij gelijktijdige toediening.

Follitropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het steady-state distributievolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt.

Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Lutropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt lutropine alfa snel gedistribueerd met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 1 uur; de eliminatie uit het lichaam geschiedt met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 9 tot 11 uur. Het verdelingsvolume tijdens de steady state ligt in het bereik van 5 tot 14 l. De farmacokinetiek van lutropine alfa is lineair, zoals bepaald met de AUC die recht evenredig is met de toegediende dosering.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 56% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 8 tot 21 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 450 I.E. De farmacokinetiek van lutropine alfa na enkelvoudige en na herhaalde toediening is vergelijkbaar en er is vrijwel geen accumulatie van lutropine alfa.

Eliminatie

Totale klaring ligt in het bereik van 1,7 tot 1,8 l/uur en minder dan 5% van de dosis wordt uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose
Polysorbaat 20
Methionine
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Fosforzuur geconcentreerd (voor pH stelling)
Natriumhydroxide (voor pH stelling)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

Pergoveris is voor eenmalig gebruik direct na opening en reconstitutie. Het product mag dus niet voor later gebruik bewaard worden als het eenmaal geopend en gereconstitueerd is.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder: 3 ml injectieflacons (type I glas) met een broombutylstop en afneembare aluminium dop.
1 injectieflacon bevat 11 microgram r-hFSH en 3 microgram r-hLH.

Oplosmiddel: 3 ml injectieflacons (type I glas) met een rubberstop die met Teflon bekleed is en een afneembare aluminium dop.

1 injectieflacon oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 en 10 injectieflacon(s) met het overeenstemmende aantal oplosmiddelflacons (1, 3 en 10 injectieflacon(s)).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor eenmalig gebruik direct na de eerste opening en reconstitutie.

Reconstitutie

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 6,5 tot 7,5.

Pergoveris moet voor gebruik gereconstitueerd worden met het oplosmiddel door zachtjes rond te draaien.

De gereconstitueerde oplossing mag niet worden gebruikt als deze deeltjes bevat of niet helder is.

Pergoveris mag gemengd worden met follitropine alfa en samen als een enkele injectie worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/001
EU/1/07/396/002
EU/1/07/396/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007
Datum van laatste verlenging: 8 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 300 I.E. (equivalent aan 22 microgram) follitropine alfa* (r-hFSH) en 150 I.E. (equivalent aan 6 microgram) lutropine alfa* (r-hLH) in 0,48 ml oplossing.

*recombinant humaan follitropine alfa en recombinant humaan lutropine alfa worden door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing.

De pH van de oplossing is 6,5 tot 7,5; de osmolaliteit ervan is 250 tot 400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pergoveris is geïndiceerd voor de stimulatie van de follikelontwikkeling bij volwassen vrouwen met een ernstig tekort aan LH en FSH.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Pergoveris moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Dosering

Het doel van de behandeling met Pergoveris is bij vrouwen met een tekort aan LH en FSH de follikelontwikkeling gevolgd door volle rijping te bevorderen na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG). Pergoveris moet worden gegeven als kuur van dagelijkse injecties. Indien de patiënt amenorroïsch is en een geringe endogene oestrogensecretie heeft, kan de behandeling op elk moment worden gestart.

Een behandelingschema begint met de aanbevolen dosis Pergoveris die per dag 150 I.E. r-hFSH/75 I.E. r-hLH bevat. Wanneer per dag minder dan de aanbevolen dosis Pergoveris wordt gebruikt, kan de ontwikkeling van de follikels onvoldoende zijn als gevolg van een tekort aan lutropine alfa (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt, zoals bepaald door het meten van de follikelgrootte met behulp van echo en oestrogeenrespons.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur gebeuren met intervallen van 7 tot 14 dagen en met een verhoging in stappen van 37,5 tot 75 I.E., waarbij gebruik wordt gemaakt van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie tijdens een cyclus tot vijf weken te verlengen.

Wanneer een optimale reactie is bereikt, moet een enkele injectie van 250 microgram r-hCG of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG worden toegediend 24 tot 48 uur na de laatste Pergoveris injectie. De patiënt wordt geadviseerd om gemeenschap te hebben op de dag van de hCG toediening en de dag erna. Als alternatief kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van de arts over de klinische casus.

Ondersteuning van de luteale fase kan worden overwogen, daar een tekort aan substanties met luteotropische activiteit (LH/hCG) na de ovulatie kan leiden tot prematuur falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve reactie opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er bestaat geen relevante indicatie voor het gebruik van Pergoveris bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van dit geneesmiddel bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Pergoveris is bedoeld voor subcutane toediening. De eerste injectie moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende geïnstrueerde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Voor instructies over het gebruik van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Pergoveris is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren in de hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of cysten in de ovaria die niet door polycysteus ovariumsyndroom worden veroorzaakt en met onbekende oorzaak;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Pergoveris dient niet te worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Pergoveris bevat krachtige gonadotrope stoffen die milde tot ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken en mag enkel gebruikt worden door artsen die zeer goed vertrouwd zijn met problemen van onvruchtbaarheid en de behandeling daarvan.

Voordat met de behandeling wordt gestart, moet de infertiliteit van het paar eenduidig vastgesteld zijn en moeten vermeende contra-indicaties voor de zwangerschap zijn onderzocht. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en moet er een geschikte specifieke behandeling worden gegeven.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van de patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van Pergoveris bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiol. Er bestaat een zekere mate van interpatiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH/LH toediening, met weinig respons op FSH/LH bij sommige patiënten. Bij vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Pergoveris. Bij deze patiënten kan Pergoveris het risico op een acute aanval vergroten. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge seks steroiden spiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden en trombo-embolische voorvallen.

Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemisch CVA, of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn jonge leeftijd, 'lean body mass', polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), hogere doses exogene gonadotropinen, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (> 900 pg/ml of > 3 300 pmol/l bij anovulatie), eerdere episodes van OHSS en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (3 follikels met een diameter van ≥ 14 mm bij anovulatie).

Het risico van ovariële hyperstimulatie kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen dosering van Pergoveris en FSH en het toedieningsschema aan te houden. Monitoring van de stimulatiecyclus aan de hand van echografie en oestradiolmetingen wordt aanbevolen om risicofactoren vroegtijdig te identificeren.

Er zijn aanwijzingen dat hCG een belangrijke rol speelt bij het uitlokken van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn en langer aanhoudt als er zwangerschap optreedt. Om die reden wordt geadviseerd, zodra er tekenen van OHSS optreden, zoals serumspiegels van oestradiol $> 5\ 500$ pg/ml of $> 20\ 200$ pmol/l en/of ≥ 40 follikels in totaal, geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden toe te passen. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of binnen enkele dagen verergeren tot een ernstig medisch voorval. Meestal treedt het op na het stoppen van de hormonale behandeling en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Gewoonlijk verdwijnt OHSS spontaan bij het begin van de menstruatie. Daarom moeten patiënten gedurende minimaal twee weken na toediening van hCG worden gecontroleerd.

In geval van ernstige OHSS dient de gonadotropine-behandeling onderbroken te worden, als deze nog niet is voltooid. De patiënt dient in het ziekenhuis te worden opgenomen en specifieke behandeling dient gestart te worden. Dit syndroom komt vaker voor bij patiënten met Polycysteus Ovarium Syndroom.

Indien een verhoogd risico van OHSS wordt vermoed, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Ovariumtorsie

Na behandeling met andere gonadotropinen is ovariumtorsie gemeld. Dit kan samenhangen met andere risicofactoren als OHSS, zwangerschap, eerdere buikoperatie, voorgeschiedenis van ovariumtorsie, eerdere of huidige ovariumcyste en polycysteus ovariumsyndroom. Beschadiging van het ovarium als gevolg van verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroegtijdige diagnosestelling en onmiddellijke detorsie.

Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast treden meerlingzwangerschappen en meerlinggeboortes vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meeste meerlingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder die van omvangrijke orde, bestaat een vergrote kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten. Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden wordt aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te volgen.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlinggeboortes. Indien een verhoogd risico op meerlingenzwangerschap wordt vermoed, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Zwangerschapsafbreking

Het percentage zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van folliculaire ontwikkeling ondergaan voor ovulatie-inductie dan in de algemene bevolking.

Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na kunstmatige voortplantingstechnieken (ART, *assisted reproductive technologies*) bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het reproductieve systeem, bij vrouwen die veelvuldig therapie kregen voor behandeling van onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij deze onvruchtbare vrouwen.

Congenitale afwijkingen

Het voorkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, trombofilie of ernstige obesitas ('body mass index' > 30 kg/m²) kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zwangerschap zelf, evenals OHSS, een toename van de kans op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengt.

Natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pergoveris oplossing voor injectie in een voorgevulde pen mag in dezelfde injectie niet in een mengsel met andere geneesmiddelen worden toegediend.

Pergoveris oplossing voor injectie in een voorgevulde pen mag als afzonderlijke injectie gelijktijdig met een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Pergoveris tijdens de zwangerschap. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarbij het middel werd gebruikt, laten geen bijwerkingen van follitropine alfa en lutropine alfa zien op de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling na gecontroleerde stimulering van de ovaria. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten van dergelijke gonadotropinen gebleken. In het geval van blootstelling tijdens zwangerschap zijn de klinische gegevens onvoldoende om een teratogeen effect van Pergoveris uit te sluiten.

Borstvoeding

Pergoveris is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Pergoveris is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pergoveris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats). Licht of matig OHSS is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden en wordt doorgaans in verband gebracht met ernstig OHSS (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder opgesomd naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De gebruikte frequentiecategorieën zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Milde tot ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en shock

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie, meestal in het kader van ernstige OHSS

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Pijnlijke borsten, bekkenpijn, mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Milde tot ernstige reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt zoals beschreven in rubriek 4.4.

Behandeling

De behandeling is gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotropinen, ATC-code: G03GA30.

Pergoveris is een preparaat van recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (follitropine alfa, r-hFSH) en recombinant humaan luteïniserend hormoon (lutropine alfa, r-hLH) en wordt middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Werkingsmechanisme

Het luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden uitgescheiden door de hypofysevoorkwab in reactie op het gonadotropine-‘releasing’ hormoon (GnRH) en spelen een complementaire rol in de follikelontwikkeling en ovulatie. In de thecacellen stimuleert LH de uitscheiding van androgenen, die worden overgebracht naar granulosa-cellen, waar zij door aromatase worden omgezet in oestradiol (E2). In granulosa-cellen stimuleert FSH de ontwikkeling van ovariële follikels, terwijl de werking van LH betrokken is bij de follikelontwikkeling, steroïdogenese en rijping.

Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiolspiegel nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de oestradiolspiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4-5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de gonadotropinetoediening, afhankelijk van de respons van de patiënt. Het primaire effect van de toediening van r-hLH is een dosisgerelateerde toename van E2-secretie, wat het effect van r-hFSH op de follikelgroei versterkt.

Klinische werkzaamheid

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gekenmerkt door een endogene serum-LH-spiegel van $< 1,2$ I.E./l, gemeten in een centraal laboratorium. In deze studies was de ovulatiefrequentie per cyclus 70 tot 75%. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In een klinische studie van vrouwen met hypogonadotroop hypogonadisme en een endogene serum LH-spiegel $< 1,2$ I.E./l is de geschikte dosis van r-hLH onderzocht. Een dagelijkse dosis van 75 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in adequate follikelgroei en oestrogeenproductie. Een dagelijkse dosis van 25 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in onvoldoende follikelgroei.

Daarom kan toediening van minder dan 75 I.E. r-hLH bevattend Pergoveris per dag leiden tot te weinig LH-activiteit om adequate follikelgroei te verzekeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische onderzoeken met Pergoveris werden uitgevoerd met een gevriesdroogde formulering. Een vergelijkend klinisch onderzoek tussen de gevriesdroogde en de vloeibare formulering toonde bio-equivalentie aan tussen de twee formuleringen.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen follitropine alfa en lutropine alfa bij gelijktijdige toediening.

Follitropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het steady-state distributievolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt.

Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Lutropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt lutropine alfa snel gedistribueerd met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 1 uur; de eliminatie uit het lichaam geschiedt met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 9 tot 11 uur. Het verdelingsvolume tijdens de steady state ligt in het bereik van 5 tot 14 l. De farmacokinetiek van lutropine alfa is lineair, zoals bepaald met de AUC die recht evenredig is met de toegediende dosering.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 56% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 8 tot 21 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 450 I.E. De farmacokinetiek van lutropine alfa na enkelvoudige en na herhaalde toediening is vergelijkbaar en er is vrijwel geen accumulatie van lutropine alfa.

Eliminatie

Totale klaring ligt in het bereik van 1,7 tot 1,8 l/uur en minder dan 5% van de dosis wordt uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Argininemonohydrochloride
Poloxameer 188
Methionine
Fenol
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 25°C. Na opening kan het product gedurende maximaal 28 dagen bij 25°C worden bewaard. De gebruiker is verantwoordelijk voor enige andere bewaaruur en -condities tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen patroon van 3 ml (type I borosilicaatglas, met een grijze broombutylrubberen plunjerstop en een krimpdop vervaardigd met grijze rubberen septumstop en aluminium) vooraf gemonteerd in een voorgevulde pen.

Elke Pergoveris voorgevulde pen (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml bevat 0,48 ml oplossing voor injectie en kan twee doses Pergoveris 150 I.E./75 I.E. leveren.

Verpakking met 1 Pergoveris voorgevulde pen (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml en 5 injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen een heldere oplossing die geen deeltjes bevat, mag worden gebruikt. Alle ongebruikte oplossing moet uiterlijk 28 dagen na opening worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor instructies over het gebruik van dit geneesmiddel, zie de bijsluiter en de “Gebruiksaanwijzing”.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 8 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergoveris (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 450 I.E. (equivalent aan 33 microgram) follitropine alfa* (r-hFSH) en 225 I.E. (equivalent aan 9 microgram) lutropine alfa* (r-hLH) in 0,72 ml oplossing.

*recombinant humaan follitropine alfa en recombinant humaan lutropine alfa worden door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing.

De pH van de oplossing is 6,5 tot 7,5; de osmolaliteit ervan is 250 tot 400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pergoveris is geïndiceerd voor de stimulatie van de follikelontwikkeling bij volwassen vrouwen met een ernstig tekort aan LH en FSH.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Pergoveris moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Dosering

Het doel van de behandeling met Pergoveris is bij vrouwen met een tekort aan LH en FSH de follikelontwikkeling gevolgd door volle rijping te bevorderen na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG). Pergoveris moet worden gegeven als kuur van dagelijkse injecties. Indien de patiënt amenorroïsch is en een geringe endogene oestrogensecretie heeft, kan de behandeling op elk moment worden gestart.

Een behandelingschema begint met de aanbevolen dosis Pergoveris die per dag 150 I.E. r-hFSH/75 I.E. r-hLH bevat. Wanneer per dag minder dan de aanbevolen dosis Pergoveris wordt gebruikt, kan de ontwikkeling van de follikels onvoldoende zijn als gevolg van een tekort aan lutropine alfa (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt, zoals bepaald door het meten van de follikelgrootte met behulp van echo en oestrogeenrespons.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur gebeuren met intervallen van 7 tot 14 dagen en met een verhoging in stappen van 37,5 tot 75 I.E., waarbij gebruik wordt gemaakt van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie tijdens een cyclus tot vijf weken te verlengen.

Wanneer een optimale reactie is bereikt, moet een enkele injectie van 250 microgram r-hCG of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG worden toegediend 24 tot 48 uur na de laatste Pergoveris injectie. De patiënt wordt geadviseerd om gemeenschap te hebben op de dag van de hCG toediening en de dag erna. Als alternatief kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van de arts over de klinische casus.

Ondersteuning van de luteale fase kan worden overwogen, daar een tekort aan substanties met luteotropische activiteit (LH/hCG) na de ovulatie kan leiden tot prematuur falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve reactie opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er bestaat geen relevante indicatie voor het gebruik van Pergoveris bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van dit geneesmiddel bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Pergoveris is bedoeld voor subcutane toediening. De eerste injectie moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende geïnstrueerde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Voor instructies over het gebruik van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Pergoveris is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren in de hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of cysten in de ovaria die niet door polycysteus ovariumsyndroom worden veroorzaakt en met onbekende oorzaak;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Pergoveris dient niet te worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Pergoveris bevat krachtige gonadotrope stoffen die milde tot ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken en mag enkel gebruikt worden door artsen die zeer goed vertrouwd zijn met problemen van onvruchtbaarheid en de behandeling daarvan.

Voordat met de behandeling wordt gestart, moet de infertiliteit van het paar eenduidig vastgesteld zijn en moeten vermeende contra-indicaties voor de zwangerschap zijn onderzocht. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en moet er een geschikte specifieke behandeling worden gegeven.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van de patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van Pergoveris bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiol. Er bestaat een zekere mate van interpatiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH/LH toediening, met weinig respons op FSH/LH bij sommige patiënten. Bij vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Pergoveris. Bij deze patiënten kan Pergoveris het risico op een acute aanval vergroten. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge seks steroiden spiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden en trombo-embolische voorvallen.

Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemisch CVA, of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn jonge leeftijd, 'lean body mass', polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), hogere doses exogene gonadotropinen, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (> 900 pg/ml of > 3 300 pmol/l bij anovulatie), eerdere episodes van OHSS en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (3 follikels met een diameter van \geq 14 mm bij anovulatie).

Het risico van ovariële hyperstimulatie kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen dosering van Pergoveris en FSH en het toedieningsschema aan te houden. Monitoring van de stimulatiecyclus aan de hand van echografie en oestradiolmetingen wordt aanbevolen om risicofactoren vroegtijdig te identificeren.

Er zijn aanwijzingen dat hCG een belangrijke rol speelt bij het uitlokken van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn en langer aanhoudt als er zwangerschap optreedt. Om die reden wordt geadviseerd, zodra er tekenen van OHSS optreden, zoals serumspiegels van oestradiol $> 5\ 500$ pg/ml of $> 20\ 200$ pmol/l en/of ≥ 40 follikels in totaal, geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden toe te passen. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of binnen enkele dagen verergeren tot een ernstig medisch voorval. Meestal treedt het op na het stoppen van de hormonale behandeling en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Gewoonlijk verdwijnt OHSS spontaan bij het begin van de menstruatie. Daarom moeten patiënten gedurende minimaal twee weken na toediening van hCG worden gecontroleerd.

In geval van ernstige OHSS dient de gonadotropine-behandeling onderbroken te worden, als deze nog niet is voltooid. De patiënt dient in het ziekenhuis te worden opgenomen en specifieke behandeling dient gestart te worden. Dit syndroom komt vaker voor bij patiënten met Polycysteus Ovarium Syndroom.

Indien een verhoogd risico van OHSS wordt vermoed, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Ovariumtorsie

Na behandeling met andere gonadotropinen is ovariumtorsie gemeld. Dit kan samenhangen met andere risicofactoren als OHSS, zwangerschap, eerdere buikoperatie, voorgeschiedenis van ovariumtorsie, eerdere of huidige ovariumcyste en polycysteus ovariumsyndroom. Beschadiging van het ovarium als gevolg van verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroegtijdige diagnosestelling en onmiddellijke detorsie.

Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast treden meerlingzwangerschappen en meerlinggeboortes vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meeste meerlingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder die van omvangrijke orde, bestaat een vergrote kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten. Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden wordt aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te volgen.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlinggeboortes. Indien een verhoogd risico op meerlingenzwangerschap wordt vermoed, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Zwangerschapsafbreking

Het percentage zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van folliculaire ontwikkeling ondergaan voor ovulatie-inductie dan in de algemene bevolking.

Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na kunstmatige voortplantingstechnieken (ART, *assisted reproductive technologies*) bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het reproductieve systeem, bij vrouwen die veelvuldig therapie kregen voor behandeling van onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij deze onvruchtbare vrouwen.

Congenitale afwijkingen

Het voorkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, trombofilie of ernstige obesitas ('body mass index' > 30 kg/m²) kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zwangerschap zelf, evenals OHSS, een toename van de kans op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengt.

Natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pergoveris oplossing voor injectie in een voorgevulde pen mag in dezelfde injectie niet in een mengsel met andere geneesmiddelen worden toegediend.

Pergoveris oplossing voor injectie in een voorgevulde pen mag als afzonderlijke injectie gelijktijdig met een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Pergoveris tijdens de zwangerschap. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarbij het middel werd gebruikt, laten geen bijwerkingen van follitropine alfa en lutropine alfa zien op de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling na gecontroleerde stimulering van de ovaria. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten van dergelijke gonadotropinen gebleken. In het geval van blootstelling tijdens zwangerschap zijn de klinische gegevens onvoldoende om een teratogeen effect van Pergoveris uit te sluiten.

Borstvoeding

Pergoveris is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Pergoveris is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pergoveris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats). Licht of matig OHSS is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden en wordt doorgaans in verband gebracht met ernstig OHSS (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder opgesomd naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De gebruikte frequentiecategorieën zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Milde tot ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en shock

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie, meestal in het kader van ernstige OHSS

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Pijnlijke borsten, bekkenpijn, mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Milde tot ernstige reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt zoals beschreven in rubriek 4.4.

Behandeling

De behandeling is gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotropinen, ATC-code: G03GA30.

Pergoveris is een preparaat van recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (follitropine alfa, r-hFSH) en recombinant humaan luteïniserend hormoon (lutropine alfa, r-hLH) en wordt middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Werkingsmechanisme

Het luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden uitgescheiden door de hypofysevoorkwab in reactie op het gonadotropine-‘releasing’ hormoon (GnRH) en spelen een complementaire rol in de follikelontwikkeling en ovulatie. In de thecacellen stimuleert LH de uitscheiding van androgenen, die worden overgebracht naar granulosa-cellen, waar zij door aromatase worden omgezet in oestradiol (E2). In granulosa-cellen stimuleert FSH de ontwikkeling van ovariële follikels, terwijl de werking van LH betrokken is bij de follikelontwikkeling, steroïdogenese en rijping.

Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiolspiegel nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de oestradiolspiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4-5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de gonadotropinetoediening, afhankelijk van de respons van de patiënt. Het primaire effect van de toediening van r-hLH is een dosisgerelateerde toename van E2-secretie, wat het effect van r-hFSH op de follikelgroei versterkt.

Klinische werkzaamheid

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gekenmerkt door een endogene serum-LH-spiegel van $< 1,2$ I.E./l, gemeten in een centraal laboratorium. In deze studies was de ovulatiefrequentie per cyclus 70 tot 75%. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In een klinische studie van vrouwen met hypogonadotroop hypogonadisme en een endogene serum LH-spiegel $< 1,2$ I.E./l is de geschikte dosis van r-hLH onderzocht. Een dagelijkse dosis van 75 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in adequate follikelgroei en oestrogeenproductie. Een dagelijkse dosis van 25 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in onvoldoende follikelgroei.

Daarom kan toediening van minder dan 75 I.E. r-hLH bevattend Pergoveris per dag leiden tot te weinig LH-activiteit om adequate follikelgroei te verzekeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische onderzoeken met Pergoveris werden uitgevoerd met een gevriesdroogde formulering. Een vergelijkend klinisch onderzoek tussen de gevriesdroogde en de vloeibare formulering toonde bio-equivalentie aan tussen de twee formuleringen.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen follitropine alfa en lutropine alfa bij gelijktijdige toediening.

Follitropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het steady-state distributievolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt.

Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Lutropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt lutropine alfa snel gedistribueerd met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 1 uur; de eliminatie uit het lichaam geschiedt met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 9 tot 11 uur. Het verdelingsvolume tijdens de steady state ligt in het bereik van 5 tot 14 l. De farmacokinetiek van lutropine alfa is lineair, zoals bepaald met de AUC die recht evenredig is met de toegediende dosering.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 56% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 8 tot 21 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 450 I.E. De farmacokinetiek van lutropine alfa na enkelvoudige en na herhaalde toediening is vergelijkbaar en er is vrijwel geen accumulatie van lutropine alfa.

Eliminatie

Totale klaring ligt in het bereik van 1,7 tot 1,8 l/uur en minder dan 5% van de dosis wordt uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Argininemonohydrochloride
Poloxameer 188
Methionine
Fenol
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 25°C. Na opening kan het product gedurende maximaal 28 dagen bij 25°C worden bewaard. De gebruiker is verantwoordelijk voor enige andere bewaaruur en -condities tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen patroon van 3 ml (type I borosilicaatglas, met een grijze broombutylrubberen plunjerstop en een krimpdop vervaardigd met grijze rubberen septumstop en aluminium) vooraf gemonteerd in een voorgevulde pen.

Elke Pergoveris voorgevulde pen (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml bevat 0,72 ml oplossing voor injectie en kan drie doses Pergoveris 150 I.E./75 I.E. leveren.

Verpakking met 1 Pergoveris voorgevulde pen (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml en 7 injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen een heldere oplossing die geen deeltjes bevat, mag worden gebruikt. Alle ongebruikte oplossing moet uiterlijk 28 dagen na opening worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor instructies over het gebruik van dit geneesmiddel, zie de bijsluiter en de “Gebruiksaanwijzing”.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 8 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergoveris (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 900 I.E. (equivalent aan 66 microgram) follitropine alfa* (r-hFSH) en 450 I.E. (equivalent aan 18 microgram) lutropine alfa* (r-hLH) in 1,44 ml oplossing.

*recombinant humaan follitropine alfa en recombinant humaan lutropine alfa worden door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing.

De pH van de oplossing is 6,5 tot 7,5; de osmolaliteit ervan is 250 tot 400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pergoveris is geïndiceerd voor de stimulatie van de follikelontwikkeling bij volwassen vrouwen met een ernstig tekort aan LH en FSH.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Pergoveris moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Dosering

Het doel van de behandeling met Pergoveris is bij vrouwen met een tekort aan LH en FSH de follikelontwikkeling gevolgd door volle rijping te bevorderen na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG). Pergoveris moet worden gegeven als kuur van dagelijkse injecties. Indien de patiënt amenorroïsch is en een geringe endogene oestrogensecretie heeft, kan de behandeling op elk moment worden gestart.

Een behandelingschema begint met de aanbevolen dosis Pergoveris die per dag 150 I.E. r-hFSH/75 I.E. r-hLH bevat. Wanneer per dag minder dan de aanbevolen dosis Pergoveris wordt gebruikt, kan de ontwikkeling van de follikels onvoldoende zijn als gevolg van een tekort aan lutropine alfa (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt, zoals bepaald door het meten van de follikelgrootte met behulp van echo en oestrogeenrespons.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur gebeuren met intervallen van 7 tot 14 dagen en met een verhoging in stappen van 37,5 tot 75 I.E., waarbij gebruik wordt gemaakt van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie tijdens een cyclus tot vijf weken te verlengen.

Wanneer een optimale reactie is bereikt, moet een enkele injectie van 250 microgram r-hCG of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG worden toegediend 24 tot 48 uur na de laatste Pergoveris injectie. De patiënt wordt geadviseerd om gemeenschap te hebben op de dag van de hCG toediening en de dag erna. Als alternatief kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van de arts over de klinische casus.

Ondersteuning van de luteale fase kan worden overwogen, daar een tekort aan substanties met luteotropische activiteit (LH/hCG) na de ovulatie kan leiden tot prematuur falen van het corpus luteum.

Indien een excessieve reactie opgetreden is, dient de behandeling te worden gestaakt en mag hCG niet worden gegeven. De behandeling dient in de volgende cyclus te beginnen met een lagere dosis FSH dan die in de voorafgaande (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er bestaat geen relevante indicatie voor het gebruik van Pergoveris bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van dit geneesmiddel bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Pergoveris is bedoeld voor subcutane toediening. De eerste injectie moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelftoediening dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende geïnstrueerde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Voor instructies over het gebruik van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Pergoveris is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- tumoren in de hypothalamus of hypofyse;
- vergroting van de ovaria of cysten in de ovaria die niet door polycysteus ovariumsyndroom worden veroorzaakt en met onbekende oorzaak;
- gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak;
- ovarium-, uterus- of mammacarcinoom.

Pergoveris dient niet te worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie;
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken;
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Pergoveris bevat krachtige gonadotrope stoffen die milde tot ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken en mag enkel gebruikt worden door artsen die zeer goed vertrouwd zijn met problemen van onvruchtbaarheid en de behandeling daarvan.

Voordat met de behandeling wordt gestart, moet de infertiliteit van het paar eenduidig vastgesteld zijn en moeten vermeende contra-indicaties voor de zwangerschap zijn onderzocht. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperprolactinemie en moet er een geschikte specifieke behandeling worden gegeven.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van de patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van Pergoveris bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiol. Er bestaat een zekere mate van interpatiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH/LH toediening, met weinig respons op FSH/LH bij sommige patiënten. Bij vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Pergoveris. Bij deze patiënten kan Pergoveris het risico op een acute aanval vergroten. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge seks steroiden spiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree.

Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden en trombo-embolische voorvallen.

Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemisch CVA, of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn jonge leeftijd, 'lean body mass', polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), hogere doses exogene gonadotropinen, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol (> 900 pg/ml of > 3 300 pmol/l bij anovulatie), eerdere episodes van OHSS en een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels (3 follikels met een diameter van \geq 14 mm bij anovulatie).

Het risico van ovariële hyperstimulatie kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen dosering van Pergoveris en FSH en het toedieningsschema aan te houden. Monitoring van de stimulatiecycli aan de hand van echografie en oestradiolmetingen wordt aanbevolen om risicofactoren vroegtijdig te identificeren.

Er zijn aanwijzingen dat hCG een belangrijke rol speelt bij het uitlokken van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn en langer aanhoudt als er zwangerschap optreedt. Om die reden wordt geadviseerd, zodra er tekenen van OHSS optreden, zoals serumspiegels van oestradiol $> 5\ 500$ pg/ml of $> 20\ 200$ pmol/l en/of ≥ 40 follikels in totaal, geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden toe te passen. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of binnen enkele dagen verergeren tot een ernstig medisch voorval. Meestal treedt het op na het stoppen van de hormonale behandeling en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Gewoonlijk verdwijnt OHSS spontaan bij het begin van de menstruatie. Daarom moeten patiënten gedurende minimaal twee weken na toediening van hCG worden gecontroleerd.

In geval van ernstige OHSS dient de gonadotropine-behandeling onderbroken te worden, als deze nog niet is voltooid. De patiënt dient in het ziekenhuis te worden opgenomen en specifieke behandeling dient gestart te worden. Dit syndroom komt vaker voor bij patiënten met Polycysteus Ovarium Syndroom.

Indien een verhoogd risico van OHSS wordt vermoed, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Ovariumtorsie

Na behandeling met andere gonadotropinen is ovariumtorsie gemeld. Dit kan samenhangen met andere risicofactoren als OHSS, zwangerschap, eerdere buikoperatie, voorgeschiedenis van ovariumtorsie, eerdere of huidige ovariumcyste en polycysteus ovariumsyndroom. Beschadiging van het ovarium als gevolg van verminderde bloedtoevoer kan beperkt worden door vroegtijdige diagnosestelling en onmiddellijke detorsie.

Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast treden meerlingzwangerschappen en meerlinggeboortes vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meeste meerlingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder die van omvangrijke orde, bestaat een vergrote kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten. Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden wordt aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te volgen.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlinggeboortes. Indien een verhoogd risico op meerlingenzwangerschap wordt vermoed, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Zwangerschapsafbreking

Het percentage zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van folliculaire ontwikkeling ondergaan voor ovulatie-inductie dan in de algemene bevolking.

Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na kunstmatige voortplantingstechnieken (ART, *assisted reproductive technologies*) bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het reproductieve systeem, bij vrouwen die veelvuldig therapie kregen voor behandeling van onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij deze onvruchtbare vrouwen.

Congenitale afwijkingen

Het voorkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, trombofilie of ernstige obesitas ('body mass index' > 30 kg/m²) kan bij behandeling met gonadotropinen het risico op het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zwangerschap zelf, evenals OHSS, een toename van de kans op trombo-embolische voorvallen met zich meebrengt.

Natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pergoveris oplossing voor injectie in een voorgevulde pen mag in dezelfde injectie niet in een mengsel met andere geneesmiddelen worden toegediend.

Pergoveris oplossing voor injectie in een voorgevulde pen mag als afzonderlijke injectie gelijktijdig met een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Pergoveris tijdens de zwangerschap. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarbij het middel werd gebruikt, laten geen bijwerkingen van follitropine alfa en lutropine alfa zien op de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling na gecontroleerde stimulering van de ovaria. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten van dergelijke gonadotropinen gebleken. In het geval van blootstelling tijdens zwangerschap zijn de klinische gegevens onvoldoende om een teratogeen effect van Pergoveris uit te sluiten.

Borstvoeding

Pergoveris is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Pergoveris is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pergoveris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats). Licht of matig OHSS is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden en wordt doorgaans in verband gebracht met ernstig OHSS (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder opgesomd naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De gebruikte frequentiecategorieën zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Milde tot ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en shock

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie, meestal in het kader van ernstige OHSS

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Pijnlijke borsten, bekkenpijn, mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Milde tot ernstige reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt zoals beschreven in rubriek 4.4.

Behandeling

De behandeling is gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, gonadotropinen, ATC-code: G03GA30.

Pergoveris is een preparaat van recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (follitropine alfa, r-hFSH) en recombinant humaan luteïniserend hormoon (lutropine alfa, r-hLH) en wordt middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) geproduceerd.

Werkingsmechanisme

Het luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden uitgescheiden door de hypofysevoorkwab in reactie op het gonadotropine-‘releasing’ hormoon (GnRH) en spelen een complementaire rol in de follikelontwikkeling en ovulatie. In de thecacellen stimuleert LH de uitscheiding van androgenen, die worden overgebracht naar granulosa-cellen, waar zij door aromatase worden omgezet in oestradiol (E2). In granulosa-cellen stimuleert FSH de ontwikkeling van ovariële follikels, terwijl de werking van LH betrokken is bij de follikelontwikkeling, steroïdogenese en rijping.

Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiolspiegel nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de oestradiolspiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4-5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de gonadotropinetoediening, afhankelijk van de respons van de patiënt. Het primaire effect van de toediening van r-hLH is een dosisgerelateerde toename van E2-secretie, wat het effect van r-hFSH op de follikelgroei versterkt.

Klinische werkzaamheid

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie gekenmerkt door een endogene serum-LH-spiegel van < 1,2 I.E./l, gemeten in een centraal laboratorium. In deze studies was de ovulatiefrequentie per cyclus 70 tot 75%. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In een klinische studie van vrouwen met hypogonadotroop hypogonadisme en een endogene serum LH-spiegel < 1,2 I.E./l is de geschikte dosis van r-hLH onderzocht. Een dagelijkse dosis van 75 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in adequate follikelgroei en oestrogeenproductie. Een dagelijkse dosis van 25 I.E. r-hLH (in combinatie met 150 I.E. r-hFSH) resulteerde in onvoldoende follikelgroei.

Daarom kan toediening van minder dan 75 I.E. r-hLH bevattend Pergoveris per dag leiden tot te weinig LH-activiteit om adequate follikelgroei te verzekeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische onderzoeken met Pergoveris werden uitgevoerd met een gevriesdroogde formulering. Een vergelijkend klinisch onderzoek tussen de gevriesdroogde en de vloeibare formulering toonde bio-equivalentie aan tussen de twee formuleringen.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen follitropine alfa en lutropine alfa bij gelijktijdige toediening.

Follitropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het steady-state distributievolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3-4 dagen een drievoudige steady-state concentratie bereikt.

Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Lutropine alfa

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt lutropine alfa snel gedistribueerd met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 1 uur; de eliminatie uit het lichaam geschiedt met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 9 tot 11 uur. Het verdelingsvolume tijdens de steady state ligt in het bereik van 5 tot 14 l. De farmacokinetiek van lutropine alfa is lineair, zoals bepaald met de AUC die recht evenredig is met de toegediende dosering.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 56% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 8 tot 21 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 450 I.E. De farmacokinetiek van lutropine alfa na enkelvoudige en na herhaalde toediening is vergelijkbaar en er is vrijwel geen accumulatie van lutropine alfa.

Eliminatie

Totale klaring ligt in het bereik van 1,7 tot 1,8 l/uur en minder dan 5% van de dosis wordt uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Argininemonohydrochloride
Poloxameer 188
Methionine
Fenol
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 25°C. Na opening kan het product gedurende maximaal 28 dagen bij 25°C worden bewaard. De gebruiker is verantwoordelijk voor enige andere bewaaruur en -condities tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen patroon van 3 ml (type I borosilicaatglas, met een grijze broombutylrubberen plunjerstop en een krimpdop vervaardigd met grijze rubberen septumstop en aluminium) vooraf gemonteerd in een voorgevulde pen.

Elke Pergoveris voorgevulde pen (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml bevat 1,44 ml oplossing voor injectie en kan zes doses Pergoveris 150 I.E./75 I.E. leveren.

Verpakking met 1 Pergoveris voorgevulde pen (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml en 14 injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen een heldere oplossing die geen deeltjes bevat, mag worden gebruikt. Alle ongebruikte oplossing moet uiterlijk 28 dagen na opening worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor instructies over het gebruik van dit geneesmiddel, zie de bijsluiter en de “Gebruiksaanwijzing”.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 8 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stoffen

Merck Serono S.A.
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Zwitserland

Merck S.L.
C/ Batanes 1
Tres Cantos
28760 Madrid
Spanje

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (Zona Industriale)
70026 Modugno (Bari)
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergoveris 150 I.E./75 I.E., poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
follitropine alfa/lutropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 150 I.E. (gelijk aan 11 microgram) follitropine alfa (r-hFSH) en 75 I.E. (gelijk aan 3 microgram) lutropine alfa (r-hLH).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder: dinatriumwaterstoffosfaat dihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, methionine, polysorbaat 20, sucrose, natriumhydroxide (voor pH-stelling) en geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling).

Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

1 injectieflacon met poeder.

1 injectieflacon met oplosmiddel.

3 injectieflacons met poeder.

3 injectieflacons met oplosmiddel.

10 injectieflacons met poeder.

10 injectieflacons met oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/001 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie.
1 injectieflacon met oplosmiddel.

EU/1/07/396/002 3 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.
3 injectieflacons met oplosmiddel.

EU/1/07/396/003 10 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.
10 injectieflacons met oplosmiddel.

13. PARTIJNUMMER

Lot
Lot oplosmiddel

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

pergoveris 150 i.e./75 i.e.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

**PERGOVERIS 150 I.E. / 75 I.E.
INJECTIEFLACON LABEL**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Pergoveris 150 I.E./75 I.E. poeder voor oplossing voor injectie.
follitropine alfa/lutropine alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

150 I.E. r-hFSH / 75 I.E. r-hLH

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

OPLOSMIDDEL VERPAKKINGSLABELS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Pergoveris
water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**PERGOVERIS (300 I.E./150 I.E.)/0,48 ML OPLOSSING VOOR INJECTIE IN EEN VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
follitropine alfa/lutropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 300 I.E. (gelijk aan 22 microgram) follitropine alfa (r-hFSH) en 150 I.E. (gelijk aan 6 microgram) lutropine alfa (r-hLH) in 0,48 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, argininemonohydrochloride, poloxameer 188, methionine, fenol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, natriumhydroxide en geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling) en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Oplossing voor injectie**

1 voorgevulde multidoseringspen met 0,48 ml oplossing
5 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening kan het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen bij 25°C worden bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pergoveris (300 i.e. + 150 i.e.)/0,48 ml pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PERGOVERIS (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ML OPLOSSING VOOR INJECTIE IN EEN VOORGEVULDE PEN, PENETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml injectie
follitropine alfa/lutropine alfa
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na eerste gebruik: 28 dagen

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 I.E. r-hFSH-150 I.E. r-hLH/0,48 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PERGOVERIS (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ML OPLOSSING VOOR INJECTIE IN EEN VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergoveris (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
follitropine alfa/lutropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 450 I.E. (gelijk aan 33 microgram) follitropine alfa (r-hFSH) en 225 I.E. (gelijk aan 9 microgram) lutropine alfa (r-hLH) in 0,72 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, argininemonohydrochloride, poloxameer 188, methionine, fenol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, natriumhydroxide en geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling) en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde multidoseringspen met 0,72 ml oplossing
7 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen bij 25°C worden bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pergoveris (450 i.e. + 225 i.e.)/0,72 ml pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PERGOVERIS (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ML OPLOSSING VOOR INJECTIE IN EEN VOORGEVULDE PEN, PENETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Pergoveris (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml injectie
follitropine alfa/lutropine alfa
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na eerste gebruik: 28 dagen

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

450 I.E. r-hFSH-225 I.E. r-hLH/0,72 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**PERGOVERIS (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ML OPLOSSING VOOR INJECTIE IN EEN VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pergoveris (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
follitropine alfa/lutropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 900 I.E. (gelijk aan 66 microgram) follitropine alfa (r-hFSH) en 450 I.E. (gelijk aan 18 microgram) lutropine alfa (r-hLH) in 1,44 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, argininemonohydrochloride, poloxameer 188, methionine, fenol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, natriumhydroxide en geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling) en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Oplossing voor injectie**

1 voorgevulde multidoseringspen met 1,44 ml oplossing
14 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening kan het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen bij 25°C worden bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/396/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pergoveris (900 i.e. + 450 i.e.)/1,44 ml pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PERGOVERIS (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ML OPLOSSING VOOR INJECTIE IN EEN VOORGEVULDE PEN, PENETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Pergoveris (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml injectie
follitropine alfa/lutropine alfa
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na eerste gebruik: 28 dagen

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

900 I.E. r-hFSH-450 I.E. r-hLH/1,44 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pergoveris 150 I.E./75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie follitropine alfa/lutropine alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pergoveris?

Pergoveris is een oplossing voor injectie en bevat twee verschillende werkzame stoffen met de namen 'follitropine alfa' en 'lutropine alfa'. Beide behoren tot de groep van hormonen, genaamd 'gonadotropinen', die betrokken zijn bij voortplanting en vruchtbaarheid.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de bevordering van de ontwikkeling van follikels (die elk een eicel bevatten) in uw eierstokken (ovaria). Dit helpt u om zwanger te worden. Het is bestemd voor gebruik bij volwassen vrouwen (18 jaar of ouder) met lage concentraties van FSH (Follikelstimulerend Hormoon) en LH (Luteïniserend Hormoon). Deze vrouwen zijn gewoonlijk onvruchtbaar.

Hoe werkt Pergoveris?

De werkzame stoffen in Pergoveris zijn kopieën van de natuurlijke hormonen FSH en LH. In uw lichaam stimuleert:

- FSH de productie van eicellen
- LH het vrijkomen van eicellen.

Door het vervangen van de ontbrekende hormonen maakt Pergoveris het voor vrouwen met lage gehalten FSH en LH mogelijk follikels te ontwikkelen. Deze geven vervolgens een eicel vrij na een injectie met hCG (humaan Choriongonadotropine). Hierdoor is de kans op zwangerschap bij deze vrouwen groter.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hersentumor (in de hypothalamus of de hypofyse).
- U heeft vergrote eierstokken of eierstokcysten (zakjes met vocht in de eierstokken) waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft kanker in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
- U heeft een aandoening waardoor een normale zwangerschap niet mogelijk is, zoals een vroegtijdige menopauze, afwijkend gevormde geslachtsorganen of goedaardige tumoren van de baarmoeder.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een of meer van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Porfyrie

Neem contact op met uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (een aandoening die kinderen van hun ouders kunnen erven, waarbij porfyrynes niet kunnen worden afgebroken).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral huid die vaak in de zon is geweest.
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Dit geneesmiddel stimuleert uw eierstokken (ovaria). Dit vergroot de kans op ontwikkeling van OHSS (ovarieel hyperstimulatiesyndroom), waarbij uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken, of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4 onder 'Meest ernstige bijwerkingen').

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van ernstige OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met Pergoveris veroorzaakt zelden ernstige OHSS. Dit wordt waarschijnlijker wanneer het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat middel bevat humaan choriongonadotropine of hCG) (zie rubriek 3 'Hoeveel moet u gebruiken' voor meer informatie). Als bij u OHSS ontstaat, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en kan men u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders gebruik dient te maken van een barrière-voorbehoedsmiddel, zoals een condoom.

Uw arts zal ervoor zorgen dat de reactie van de eierstokken op de behandeling zorgvuldig gevolgd wordt met behulp van echo's en bloedtesten (oestradiolmeting) voor en tijdens het behandelverloop.

Meerlingzwangerschap

Wanneer u Pergoveris gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan een kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis Pergoveris op de juiste tijdstippen te gebruiken.

Om het risico van meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, wordt controle aanbevolen met zowel echografie als bloedtesten.

Miskramen

Wanneer uw eierstokken worden gestimuleerd om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

Extra-uteriene zwangerschap

Bij vrouwen met geblokkeerde of beschadigde eileiders in hun voorgeschiedenis, is er kans op een zwangerschap waarbij de embryo buiten de baarmoeder is ingenesteld (extra-uteriene zwangerschap). Dit geldt ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling.

Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als er bij u of bij uw familieleden sprake is geweest van stolsels in benen of longen, of van een hartaanval of beroerte. U kunt een hoger risico vertonen op ernstige bloedstolsels of bestaande bloedstolsels kunnen verergeren door een behandeling met Pergoveris.

Tumoren van de geslachtsorganen

Er zijn gevallen gerapporteerd van goedaardige en van kwaadaardige tumoren in de eierstokken of in andere geslachtsorganen bij vrouwen die vaker met geneesmiddelen werden behandeld tegen onvruchtbaarheid.

Allergische reacties

Er zijn geïsoleerde gevallen gerapporteerd van niet-ernstige allergische reacties op Pergoveris. Als u dergelijke reacties heeft gehad op soortgelijke medicijnen, bespreek dat dan met uw arts voordat u Pergoveris gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pergoveris is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pergoveris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde injectiespuit, met uitzondering van lutropine alfa, indien voorgeschreven door uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

Pergoveris bevat natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het gebruik van dit geneesmiddel

- Pergoveris is bedoeld om door middel van een injectie direct onder de huid te worden gegeven (subcutaan). Om huidirritatie te voorkomen, kiest u elke dag een andere injectieplaats.
- Het product wordt als poeder en vloeistof geleverd die u moet mengen om direct daarna te gebruiken.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u het geneesmiddel klaarmaakt en toedient. Zij zullen toezicht houden bij uw eerste injectie.
- Als zij ervan overtuigd zijn dat u Pergoveris veilig kunt toedienen, kunt u zelf thuis het geneesmiddel bereiden en injecteren. Hierna vindt u de rubriek 'Hoe bereidt u het Pergoveris poeder en oplosmiddel, en hoe gebruikt u het?' Lees deze rubriek goed door en volg de vermelde instructies op wanneer u zichzelf injecteert met Pergoveris.

Hoeveel moet u gebruiken?

De gebruikelijk startdosering van Pergoveris is één injectieflacon per dag.

- Afhankelijk van uw reactie hierop kan uw arts elke dag een dosis van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa toevoegen aan uw Pergoveris injectie. In dat geval wordt de follitropine alfa dosis meestal verhoogd met 37,5-75 I.E. na elke periode van 7-14 dagen.
- De behandeling wordt voortgezet tot de gewenste reactie is opgetreden. Dit is wanneer u een ontwikkelde, geschikte follikel heeft zoals beoordeeld wordt door middel van echo's en bloedtesten.
- Dit kan tot 5 weken duren.

Wanneer de gewenste reactie is opgetreden, wordt 24-48 uur na de laatste injectie met Pergoveris, één injectie met hCG gegeven. Het beste moment om gemeenschap te hebben is op de dag van de hCG-injectie en op de dag na de hCG-injectie. In plaats van geslachtsgemeenschap kan intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw lichaam te heftig reageert, zal de behandeling worden gestopt en geen hCG worden gegeven (zie rubriek 2 'Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)'). Uw arts zal dan in de volgende cyclus een lagere dosis follitropine alfa geven.

Hoe bereidt u het Pergoveris poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?

Lees voordat u begint met de bereiding deze instructies eerst helemaal tot het einde door.

Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

1. Was uw handen en zoek een schoon oppervlak

- Het is belangrijk dat uw handen en de benodigde materialen zo schoon mogelijk zijn
- Een goede plaats is een schone tafel of keukenblad

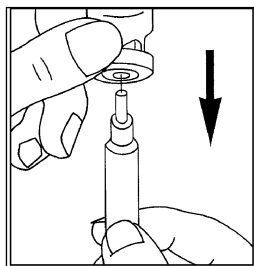
2. Verzamel alle spullen die u nodig heeft en leg ze klaar:

- 1 injectieflacon met Pergoveris poeder
- 1 injectieflacon met oplosmiddel

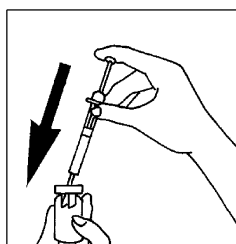
Niet meegeleverd in dit pakket:

- 2 alcoholdoekjes
- 1 lege spuit voor injectie
- 1 opzuignaald voor de bereiding
- 1 kleine injectienaald voor de injectie direct onder de huid
- 1 naaldencollector voor veilige afvalverwerking van glas en naalden

3. De oplossing bereiden

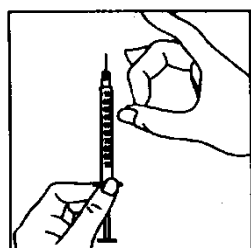


- Verwijder het beschermdopje van de injectieflacon met water (injectieflacon oplosmiddel).
- Bevestig de opzuignaald aan de lege injectiespuit.
- Zuig wat lucht in de spuit door de zuiger uit te trekken tot ongeveer het 1 ml-teken.
- Breng de naald dan in de injectieflacon, duw de zuiger in waardoor de lucht in de injectieflacon komt.
- Houd de injectieflacon ondersteboven en zuig langzaam al het water (oplosmiddel) op.
- Haal de spuit uit de injectieflacon en leg de injectiespuit vervolgens voorzichtig neer. Let erop dat de naald nergens mee in aanraking komt en dat u de naald niet aanraakt.



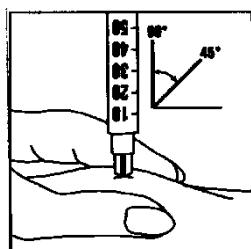
- Verwijder het beschermdopje van de injectieflacon met Pergoveris poeder.
- Pak de injectiespuit en spuit het oplosmiddel langzaam in de injectieflacon met poeder.
- Zwenk voorzichtig met de injectieflacon zonder de injectiespuit te verwijderen. Niet schudden.
- Nadat alle poeder is opgelost (wat gewoonlijk onmiddellijk gebeurt), moet u controleren of de oplossing helder en zonder deeltjes is.
- Houd de injectieflacon ondersteboven en zuig de oplossing rustig terug in de injectiespuit. Controleer nogmaals of er geen deeltjes in de oplossing zitten en gebruik de oplossing niet als deze niet helder is.

4. De spuit klaarmaken voor injectie



- Vervang de opzuignaald door de kleine injectienaald.
- Verwijder eventuele luchtbelletjes: Wanneer u luchtbelletjes ziet in de injectiespuit, houd de spuit dan met de naald naar boven en tik zachtjes tegen de spuit totdat alle lucht zich bovenin verzameld heeft. Duw de zuiger dan iets in totdat alle lucht verdwenen is.

5. De dosis injecteren



- Injecteer de oplossing onmiddellijk. Uw arts of verpleegkundige heeft u al geadviseerd over de plek waar u moet spuiten (bijv. buik, voorzijde dij). Kies elke dag een andere injectieplaats om irritatie van de huid tot een minimum te beperken.
- Reinig de huid van de gekozen plek met een alcoholdoekje met cirkelvormige bewegingen.
- Pak de huid stevig tussen de vingers beet en prik de naald met een snelle beweging onder een hoek van 45° tot 90° in de opgetrokken huidplooi.
- Spuit in onder de huid, zoals u is uitgelegd. Spuit niet direct in een ader.
- Spuit de oplossing door de zuiger rustig in te duwen. Neem er zoveel tijd voor als nodig is om alle vloeistof in te spuiten.
- Trek dan de naald terug en reinig de huid met een nieuw alcoholdoekje, met cirkelvormige bewegingen.

6. Na de injectie

Verwijder alle gebruikte attributen. Werp direct nadat u klaar bent met de injectie de gebruikte naalden en lege glazen injectieflacons in uw naaldencollector. Overgebleven oplossing mag niet meer worden gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend; er is echter de mogelijkheid dat OHSS ontstaat. Dit zal echter alleen voorkomen als hCG is toegediend (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Raadpleeg uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Meest ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt. Het is mogelijk dat uw arts u zal vragen om te stoppen met het gebruik van Pergoveris.

Allergische reacties

Allergische reacties zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, en zwelling van uw gezicht met moeizame ademhaling kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

- Ernstige pijn in de onderbuik met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zijn ontstaan in de eierstokken (zie rubriek 2 onder ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Deze bijwerking komt vaak voor. Bij deze symptomen dient uw arts u zo snel mogelijk te onderzoeken.
- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of vochtophoping in uw buik of borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (een kans van 1 op 100 personen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of bloedstolsels, komen zelden voor (een kans van 1 op 1 000 personen).
- Ernstige bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen) die meestal alleen bij ernstige OHSS optreden, komen zeer zelden voor (een kans van 1 op 10 000 personen). Dit kan leiden tot pijn op de borst, ademnood, beroerte of hartaanval. In zeldzame gevallen kan dit zich ook voordien onafhankelijk van OHSS (zie rubriek 2 onder ‘Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)’).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op 10 personen) zijn

- vloeistofblaasjes in de eierstokken (ovariële cysten)
- hoofdpijn
- reacties op de injectieplek zoals pijn, jeuk, blauwe plekken, zwelling en irritatie).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij 1 op 10 personen) zijn

- diarree
- pijn in de borsten
- misselijkheid of braken
- buikpijn of bekkenpijn
- buikkrampen of opgeblazen gevoel

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10 000 personen)

- verergering van astma

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacons en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel moet direct na het oplossen van het poeder worden toegediend.

Gebruik Pergoveris niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn.

De oplossing niet gebruiken als het deeltjes bevat of troebel is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn follitropine alfa en lutropine alfa.

- Eén injectieflacon bevat 150 I.E. (gelijk aan 11 microgram) follitropine alfa en 75 I.E. (gelijk aan 3 microgram) lutropine alfa.
- Na reconstitutie bevat elke ml van de oplossing 150 I.E. follitropine alfa en 75 I.E. lutropine alfa per milliliter.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Sucrose, dinatriumfosfaat dihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, methionine, polysorbaat 20, alsook geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling.

Hoe ziet Pergoveris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Pergoveris is verkrijgbaar als een poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie.
- Het poeder is een witte tot gebroken witte gevriesdroogde pellet in een glazen injectieflacon met een broombutylrubberstop die 150 I.E. (gelijk aan 11 microgram) follitropine alfa en 75 I.E. (gelijk aan 3 microgram) lutropine alfa bevat.
- Het oplosmiddel is een heldere kleurloze vloeistof in een glazen injectieflacon die 1 ml water voor injecties bevat.
- Pergoveris wordt geleverd in verpakkingen van 1, 3 en 10 injectieflacons poeder met het overeenstemmende aantal oplosmiddelinjectieflacons (1, 3 en 10 injectieflacon(s)). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen follitropine alfa/lutropine alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
7. Hoe bewaart u dit middel?
8. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pergoveris?

Pergoveris is een oplossing voor injectie en bevat twee verschillende werkzame stoffen met de namen 'follitropine alfa' en 'lutropine alfa'. Beide behoren tot de groep van hormonen, genaamd 'gonadotropinen', die betrokken zijn bij voortplanting en vruchtbaarheid.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de bevordering van de ontwikkeling van follikels (die elk een eicel bevatten) in uw eierstokken (ovaria). Dit helpt u om zwanger te worden. Het is bestemd voor gebruik bij volwassen vrouwen (18 jaar of ouder) met lage concentraties van FSH (Follikelstimulerend Hormoon) en LH (Luteïniserend Hormoon). Deze vrouwen zijn gewoonlijk onvruchtbaar.

Hoe werkt Pergoveris?

De werkzame stoffen in Pergoveris zijn kopieën van de natuurlijke hormonen FSH en LH. In uw lichaam stimuleert:

- FSH de productie van eicellen
- LH het vrijkomen van eicellen.

Door het vervangen van de ontbrekende hormonen maakt Pergoveris het voor vrouwen met lage gehalten FSH en LH mogelijk follikels te ontwikkelen. Deze geven vervolgens een eicel vrij na een injectie met hCG (humaan Choriongonadotropine). Hierdoor is de kans op zwangerschap bij deze vrouwen groter.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hersentumor (in de hypothalamus of de hypofyse).
- U heeft vergrote eierstokken of eierstokcysten (zakjes met vocht in de eierstokken) waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft kanker in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
- U heeft een aandoening waardoor een normale zwangerschap niet mogelijk is, zoals een vroegtijdige menopauze, afwijkend gevormde geslachtsorganen of goedaardige tumoren van de baarmoeder.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een of meer van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Porfyrie

Neem contact op met uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (een aandoening die kinderen van hun ouders kunnen erven, waarbij porfyrones niet kunnen worden afgebroken).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral huid die vaak in de zon is geweest.
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Dit geneesmiddel stimuleert uw eierstokken (ovaria). Dit vergroot de kans op ontwikkeling van OHSS (ovarieel hyperstimulatiesyndroom), waarbij uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken, of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4 onder 'Meest ernstige bijwerkingen').

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van ernstige OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met Pergoveris veroorzaakt zelden ernstige OHSS. Dit wordt waarschijnlijker wanneer het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat middel bevat humaan choriongonadotropine of hCG) (zie rubriek 3 'Hoeveel moet u gebruiken' voor meer informatie). Als bij u OHSS ontstaat, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en kan men u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders gebruik dient te maken van een barrière-voorbehoedsmiddel, zoals een condoom.

Uw arts zal ervoor zorgen dat de reactie van de eierstokken op de behandeling zorgvuldig gevolgd wordt met behulp van echo's en bloedtesten (oestradiolmeting) voor en tijdens het behandelverloop.

Meerlingzwangerschap

Wanneer u Pergoveris gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan een kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis Pergoveris op de juiste tijdstippen te gebruiken.

Om het risico van meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, wordt controle aanbevolen met zowel echografie als bloedtesten.

Miskramen

Wanneer uw eierstokken worden gestimuleerd om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

Extra-uteriene zwangerschap

Bij vrouwen met geblokkeerde of beschadigde eileiders in hun voorgeschiedenis, is er kans op een zwangerschap waarbij de embryo buiten de baarmoeder is ingenesteld (extra-uteriene zwangerschap). Dit geldt ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling.

Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als er bij u of bij uw familieleden sprake is geweest van stolsels in benen of longen, of van een hartaanval of beroerte. U kunt een hoger risico vertonen op ernstige bloedstolsels of bestaande bloedstolsels kunnen verergeren door een behandeling met Pergoveris.

Tumoren van de geslachtsorganen

Er zijn gevallen gerapporteerd van goedaardige en van kwaadaardige tumoren in de eierstokken of in andere geslachtsorganen bij vrouwen die vaker met geneesmiddelen werden behandeld tegen onvruchtbaarheid.

Allergische reacties

Er zijn geïsoleerde gevallen gerapporteerd van niet-ernstige allergische reacties op Pergoveris. Als u dergelijke reacties heeft gehad op soortgelijke medicijnen, bespreek dat dan met uw arts voordat u Pergoveris gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pergoveris is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pergoveris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde injectie. Indien dit door uw arts is voorgeschreven, kunt u Pergoveris en een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa in afzonderlijke injecties tegelijk gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

Pergoveris bevat natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het gebruik van dit geneesmiddel

- Pergoveris is bedoeld om door middel van een injectie direct onder de huid te worden gegeven (subcutaan). Om huidirritatie te voorkomen, kiest u elke dag een andere injectieplaats.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u de Pergoveris voorgevulde pen moet gebruiken om het geneesmiddel te injecteren.
- Als zij ervan overtuigd zijn dat u Pergoveris veilig kunt toedienen, kunt u zelf thuis het geneesmiddel bereiden en injecteren.
- Als u Pergoveris bij uzelf toedient, moet u de ‘Gebruiksaanwijzing’ goed doorlezen en volgen.

Hoeveel moet u gebruiken?

Een behandelingschema begint met de aanbevolen dosering Pergoveris die per dag 150 Internationale Eenheden (I.E.) follitropine alfa en 75 I.E. lutropine alfa bevat.

- Afhankelijk van uw reactie hierop, kan uw arts elke dag een dosis van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa toevoegen aan uw Pergoveris injectie. In dat geval wordt de follitropine alfa dosis meestal verhoogd met 37,5-75 I.E. na elke periode van 7-14 dagen.
- De behandeling wordt voortgezet tot de gewenste reactie is opgetreden. Dit is wanneer u een ontwikkelde, geschikte follikel heeft zoals beoordeeld wordt door middel van echo's en bloedtesten.
- Dit kan tot 5 weken duren.

Wanneer de gewenste reactie is opgetreden, wordt 24-48 uur na de laatste injectie met Pergoveris, één injectie met hCG gegeven. Het beste moment om gemeenschap te hebben is op de dag van de hCG-injectie en op de dag na de hCG-injectie. In plaats van geslachtsgemeenschap kan intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw lichaam te heftig reageert, zal de behandeling worden gestopt en geen hCG worden gegeven (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Uw arts zal dan in de volgende cyclus een lagere dosis follitropine alfa geven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend; er is echter de mogelijkheid dat OHSS ontstaat. Dit zal echter alleen voorkomen als hCG is toegediend (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Raadpleeg uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Meest ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt. Het is mogelijk dat uw arts u zal vragen om te stoppen met het gebruik van Pergoveris.

Allergische reacties

Allergische reacties zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, en zwelling van uw gezicht met moeizame ademhaling kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

- Ernstige pijn in de onderbuik met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zijn ontstaan in de eierstokken (zie rubriek 2 onder ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Deze bijwerking komt vaak voor. Bij deze symptomen dient uw arts u zo snel mogelijk te onderzoeken.
- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of vochtophoping in uw buik of borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (een kans van 1 op 100 personen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of bloedstolsels, komen zelden voor (een kans van 1 op 1 000 personen).
- Ernstige bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen) die meestal alleen bij ernstige OHSS optreden, komen zeer zelden voor (een kans van 1 op 10 000 personen). Dit kan leiden tot pijn op de borst, ademnood, beroerte of hartaanval. In zeldzame gevallen kan dit zich ook voordien onafhankelijk van OHSS (zie rubriek 2 onder ‘Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)’).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op 10 personen) zijn

- vloeistofblaasjes in de eierstokken (ovariële cysten)
- hoofdpijn
- reacties op de injectieplek zoals pijn, jeuk, blauwe plekken, zwelling en irritatie).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij 1 op 10 personen) zijn

- diarree
- pijn in de borsten
- misselijkheid of braken
- buikpijn of bekkenpijn
- buikkrampen of opgeblazen gevoel

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10 000 personen)

- verergering van astma

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na opening kan de voorgevulde pen gedurende maximaal 28 dagen buiten de koelkast (bij 25°C) worden bewaard. Gebruik geen geneesmiddel dat na 28 dagen nog over is in de voorgevulde pen.

Gebruik Pergoveris niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of troebel is.

Gooi de naald na de injectie op een veilige manier weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn follitropine alfa en lutropine alfa.

- Elke Pergoveris voorgevulde pen (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml bevat 300 I.E. (Internationale Eenheden) follitropine alfa en 150 I.E. lutropine alfa in 0,48 ml en kan twee doses Pergoveris 150 I.E./75 I.E. leveren.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Sucrose, argininemonohydrochloride, poloxameer 188, methionine, fenol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en water voor injecties. Er zijn kleine hoeveelheden geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide toegevoegd om de zuurtegraad (pH-niveaus) normaal te houden.

Hoe ziet Pergoveris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pergoveris wordt afgeleverd als heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing voor injectie in een voorgevulde multidoseringspen:

- Pergoveris (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde multidoseringspen en 5 wegwerpbare injectienaalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing

Pergoveris

(300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Follitropine alfa/lutropine alfa

Inhoudsopgave

Belangrijke informatie over de Pergoveris voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw Pergoveris voorgevulde pen

Stap 1 Uw benodigdheden verzamelen

Stap 2 Klaarmaken voor injectie

Stap 3 Uw naald bevestigen

Stap 4 Uw dosis kiezen

Stap 5 Uw dosis injecteren

Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

Stap 7 Na de injectie

Stap 8 De Pergoveris voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen

Belangrijke informatie over de Pergoveris voorgevulde pen

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw Pergoveris voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De Pergoveris voorgevulde pen is uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie.
- Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen alleen als uw medische zorgverlener u heeft geleerd hoe u de pen correct moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel Pergoveris voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

- De pen wordt in 3 verschillende verpakkingen met meerdere doses geleverd:

(300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml

- Bevat 0,48 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 300 I.E. follitropine alfa en 150 I.E. lutropine alfa.

(450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml

- Bevat 0,72 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 450 I.E. follitropine alfa en 225 I.E. lutropine alfa.

(900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml

- Bevat 1,44 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 900 I.E. follitropine alfa en 450 I.E. lutropine alfa.

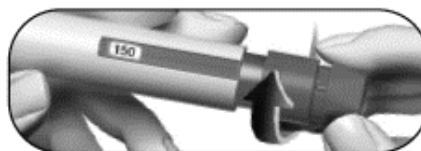
Opmerking:

- De maximale dosis die u kunt kiezen is 300 I.E. voor de verpakking van (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml.
- De maximale dosis die u kunt kiezen is 450 I.E. voor zowel de verpakking van (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml als de (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml.
- De dosisinstellingsknop draait in stappen van 12,5 I.E. om uw benodigde dosis in te stellen.

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie over het aanbevolen doseringsschema en houd u altijd aan de door uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aanbevolen dosering.

- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het aantal Internationale Eenheden, of I.E.'s, en de dosis follitropine alfa weer. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E.'s follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De getallen die in het **dosisterugkoppelingsvenster** worden weergegeven, helpen u om:

- a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1).



Afb. 1

- b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2).



Afb. 2

- c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).



Afb. 3

- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen?


Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om de geïnjecteerde hoeveelheid bij te houden.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.

- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer voordat u de injectie toedient of u de juiste dosis kiest (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal af dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.
- Bevestig dat u een volledige injectie heeft gekregen (kolom 7) of noteer het getal dat wordt weergegeven in het **dosisterugkoppelingsvenster** als het getal niet '0' is (kolom 8).
- Dien bij uzelf zo nodig een injectie toe met een tweede pen waarvoor u uw resterende dosis kiest die u heeft genoteerd in het veld 'In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie' (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in het veld '**Ingestelde hoeveelheid voor injectie**' op de volgende regel (kolom 6).

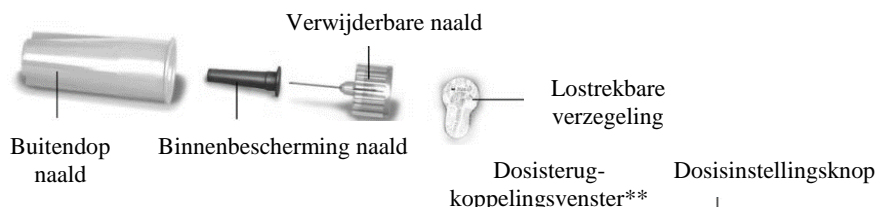
Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek met gebruikmaking van een (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml pen:

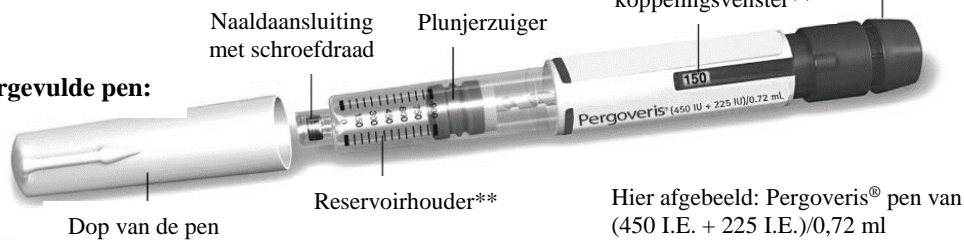
1 Behandelings- dag- nummer	2 Datum	3 Tijd	4 Volume pen <small>300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml 450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml</small>	5 Voor- geschreven dosis	6 7 8 Dosisterugkoppelingsvenster		
					Ingestelde hoeveelheid voor injectie	In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie 	
Nr. 1	10/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	150 I.E./75 I.E.	150	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen
Nr. 2	11/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	150 I.E./75 I.E.	150	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen
Nr. 3	12/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	225 I.E./112,5 I.E.	225	<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input checked="" type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid .75...met een nieuwe pen
Nr. 3	12/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	N.v.t.	75	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen

Vertrouwd raken met uw Pergoveris voorgevulde pen

Uw naald*:



Uw voorgevulde pen:



Hier afgebeeld: Pergoveris® pen van (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml

*Uitsluitend ter illustratie.

De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de Pergoveris voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.



Afb. 4



Afb. 5

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen Pergoveris is.

1.7 Controleer de **uiterste gebruiksdatum** op het etiket van de pen (afbeelding 6).

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** als de uiterste gebruiksdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** Pergoveris staat.



Afb. 6

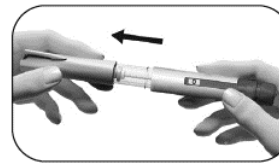
Stap 2 Klaarmaken voor injectie

2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).

2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op '0' (afbeelding 8).



Afb. 7



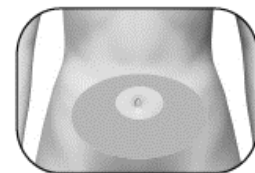
Afb. 8

Kies uw injectieplaats:

2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.

2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.



Afb. 9

Stap 3 Uw naald bevestigen

Belangrijk: Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt.

Naalden opnieuw gebruiken, kan een infectie veroorzaken.

3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden "voor eenmalig gebruik".

3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.

3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.

3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste gebruiksdatum niet verstreken is (afbeelding 10).

3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste gebruiksdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste gebruiksdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden

tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de Pergoveris voorgevulde pen totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de Pergoveris voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.



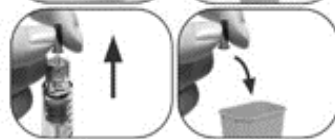
Afb. 12



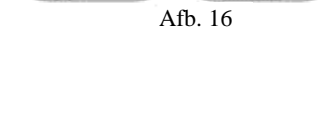
Afb. 13



Afb. 14

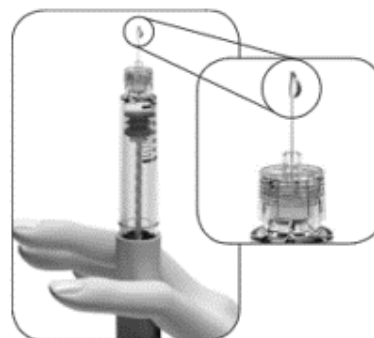


Afb. 15



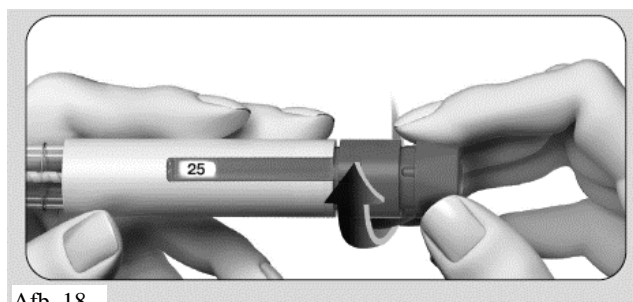
Afb. 16

Bij	Dan
Gebruik van een nieuwe pen	<p>Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar Stap 4 Uw dosis kiezen. Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen op de volgende pagina uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.
Hergebruik van een pen	<p>Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar Stap 4 Uw dosis kiezen.</p>



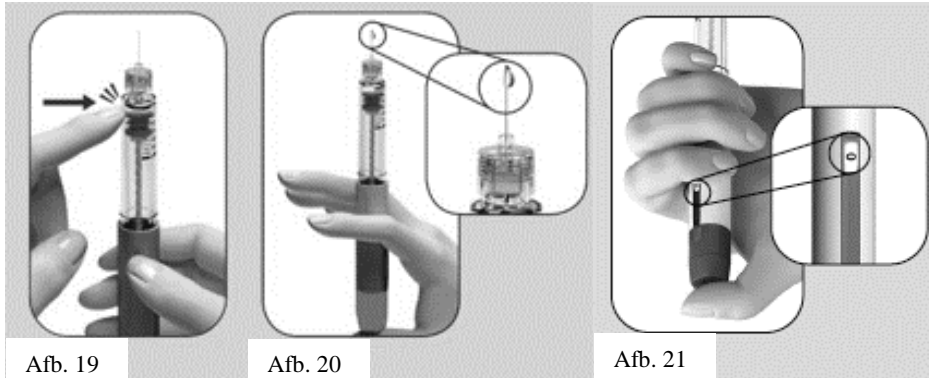
Afb. 17

Als u de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18

1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u '25' in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18). U kunt de dosisinstellingsknop terugdraaien als u deze voorbij '25' heeft gedraaid.



Afb. 19

Afb. 20

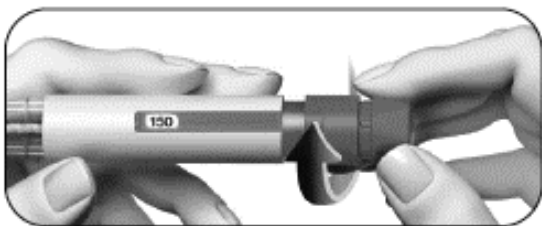
Afb. 21

2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** '0' weergeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

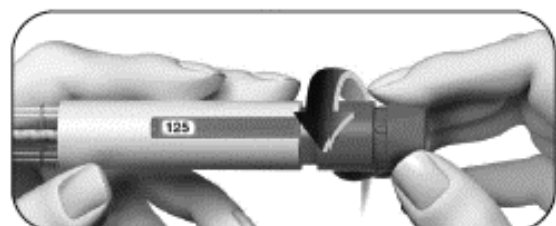
Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Stap 4 Uw dosis kiezen

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
 - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis '150' I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster '150' ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22



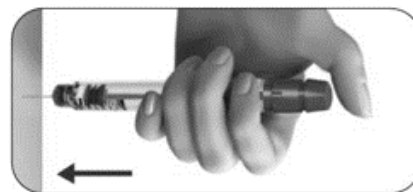
Afb. 23

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).
 - U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).
- 4.2 Controleer of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven voordat u verder gaat met de volgende stap.

Stap 5 Uw dosis injecteren

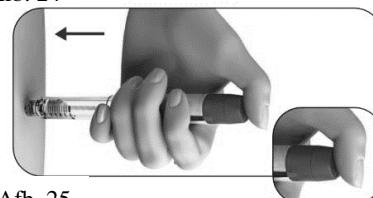
Belangrijk: Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).

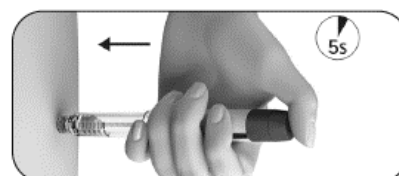


Afb. 25

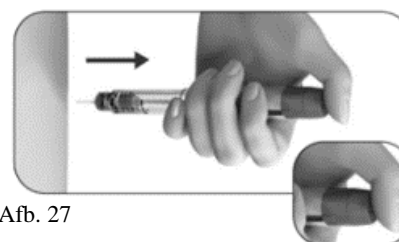
Opmerking: Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op '0'.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



Afb. 27

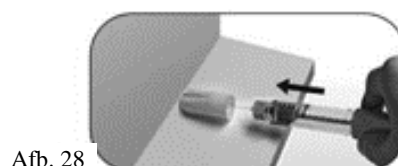
Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.

Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

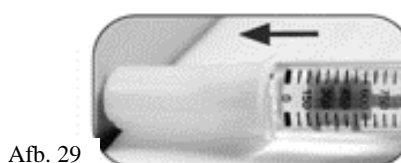
6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.

6.2 Houd de Pergoveris voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).

6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik ('click') hoort (afbeelding 29).

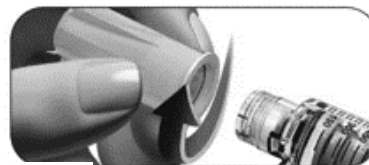


Afb. 28



Afb. 29

6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).



Afb. 30

6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



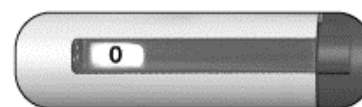
Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

Stap 7 Na de injectie

7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:

- Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster '0' aangeeft (afbeelding 32).



Afb. 32

Als het dosisterugkoppelingsvenster '0' aangeeft, heeft u uw dosis voltooid.

Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan '0'** aangeeft, betekent dit dat de Pergoveris voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.

7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):

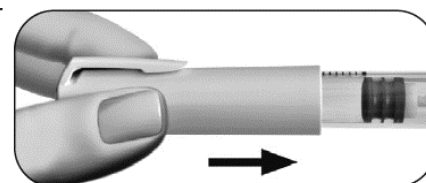
- Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid '50' I.E. (afbeelding 33).
- Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.



Afb. 33

Stap 8 De Pergoveris voorgevulde pen bewaren

8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).



Afb. 34

8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats in zijn oorspronkelijke verpakking en zoals vermeld in de bijsluiter.


8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggooien wanneer deze leeg is.

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Behandelingsdagboek van de Pergoveris voorgevulde pen

1 Behandelingsdag- nummer	2 Datum	3 Tijd	4 Volume pen (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml	5 Voorge- schreven dosis	6 7 8 Dosis terugkoppelingsvenster	
					6 Ingestelde hoeveelheid voor injectie	7 8 In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie 
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in:

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pergoveris (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen follitropine alfa/lutropine alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
9. Hoe bewaart u dit middel?
10. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pergoveris?

Pergoveris is een oplossing voor injectie en bevat twee verschillende werkzame stoffen met de namen 'follitropine alfa' en 'lutropine alfa'. Beide behoren tot de groep van hormonen, genaamd 'gonadotropinen', die betrokken zijn bij voortplanting en vruchtbaarheid.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de bevordering van de ontwikkeling van follikels (die elk een eikel bevatten) in uw eierstokken (ovaria). Dit helpt u om zwanger te worden. Het is bestemd voor gebruik bij volwassen vrouwen (18 jaar of ouder) met lage concentraties van FSH (Follikelstimulerend Hormoon) en LH (Luteïniserend Hormoon). Deze vrouwen zijn gewoonlijk onvruchtbaar.

Hoe werkt Pergoveris?

De werkzame stoffen in Pergoveris zijn kopieën van de natuurlijke hormonen FSH en LH. In uw lichaam stimuleert:

- FSH de productie van eicellen
- LH het vrijkomen van eicellen.

Door het vervangen van de ontbrekende hormonen maakt Pergoveris het voor vrouwen met lage gehalten FSH en LH mogelijk follikels te ontwikkelen. Deze geven vervolgens een eikel vrij na een injectie met hCG (humaan Choriongonadotropine). Hierdoor is de kans op zwangerschap bij deze vrouwen groter.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hersentumor (in de hypothalamus of de hypofyse).
- U heeft vergrote eierstokken of eierstokcysten (zakjes met vocht in de eierstokken) waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft kanker in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
- U heeft een aandoening waardoor een normale zwangerschap niet mogelijk is, zoals een vroegtijdige menopauze, afwijkend gevormde geslachtsorganen of goedaardige tumoren van de baarmoeder.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een of meer van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Porfyrie

Neem contact op met uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (een aandoening die kinderen van hun ouders kunnen erven, waarbij porfyrynes niet kunnen worden afgebroken).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral huid die vaak in de zon is geweest.
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Dit geneesmiddel stimuleert uw eierstokken (ovaria). Dit vergroot de kans op ontwikkeling van OHSS (ovarieel hyperstimulatiesyndroom), waarbij uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken, of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4 onder 'Meest ernstige bijwerkingen').

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van ernstige OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met Pergoveris veroorzaakt zelden ernstige OHSS. Dit wordt waarschijnlijker wanneer het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat middel bevat humaan choriongonadotropine of hCG) (zie rubriek 3 'Hoeveel moet u gebruiken' voor meer informatie). Als bij u OHSS ontstaat, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en kan men u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders gebruik dient te maken van een barrière-voorbehoedsmiddel, zoals een condoom.

Uw arts zal ervoor zorgen dat de reactie van de eierstokken op de behandeling zorgvuldig gevolgd wordt met behulp van echo's en bloedtesten (oestradiolmeting) voor en tijdens het behandelverloop.

Meerlingzwangerschap

Wanneer u Pergoveris gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan een kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis Pergoveris op de juiste tijdstippen te gebruiken.

Om het risico van meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, wordt controle aanbevolen met zowel echografie als bloedtesten.

Miskramen

Wanneer uw eierstokken worden gestimuleerd om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

Extra-uteriene zwangerschap

Bij vrouwen met geblokkeerde of beschadigde eileiders in hun voorgeschiedenis, is er kans op een zwangerschap waarbij de embryo buiten de baarmoeder is ingenesteld (extra-uteriene zwangerschap). Dit geldt ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling.

Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als er bij u of bij uw familieleden sprake is geweest van stolsels in benen of longen, of van een hartaanval of beroerte. U kunt een hoger risico vertonen op ernstige bloedstolsels of bestaande bloedstolsels kunnen verergeren door een behandeling met Pergoveris.

Tumoren van de geslachtsorganen

Er zijn gevallen gerapporteerd van goedaardige en van kwaadaardige tumoren in de eierstokken of in andere geslachtsorganen bij vrouwen die vaker met geneesmiddelen werden behandeld tegen onvruchtbaarheid.

Allergische reacties

Er zijn geïsoleerde gevallen gerapporteerd van niet-ernstige allergische reacties op Pergoveris. Als u dergelijke reacties heeft gehad op soortgelijke medicijnen, bespreek dat dan met uw arts voordat u Pergoveris gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pergoveris is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pergoveris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde injectie. Indien dit door uw arts is voorgeschreven, kunt u Pergoveris en een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa in afzonderlijke injecties tegelijk gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

Pergoveris bevat natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het gebruik van dit geneesmiddel

- Pergoveris is bedoeld om door middel van een injectie direct onder de huid te worden gegeven (subcutaan). Om huidirritatie te voorkomen, kiest u elke dag een andere injectieplaats.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u de Pergoveris voorgevulde pen moet gebruiken om het geneesmiddel te injecteren.
- Als zij ervan overtuigd zijn dat u Pergoveris veilig kunt toedienen, kunt u zelf thuis het geneesmiddel bereiden en injecteren.
- Als u Pergoveris bij uzelf toedient, moet u de ‘Gebruiksaanwijzing’ goed doorlezen en volgen.

Hoeveel moet u gebruiken?

Een behandelingschema begint met de aanbevolen dosering Pergoveris die per dag 150 Internationale Eenheden (I.E.) follitropine alfa en 75 I.E. lutropine alfa bevat.

- Afhankelijk van uw reactie hierop, kan uw arts elke dag een dosis van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa toevoegen aan uw Pergoveris injectie. In dat geval wordt de follitropine alfa dosis meestal verhoogd met 37,5-75 I.E. na elke periode van 7-14 dagen.
- De behandeling wordt voortgezet tot de gewenste reactie is opgetreden. Dit is wanneer u een ontwikkelde, geschikte follikel heeft zoals beoordeeld wordt door middel van echo's en bloedtesten.
- Dit kan tot 5 weken duren.

Wanneer de gewenste reactie is opgetreden, wordt 24-48 uur na de laatste injectie met Pergoveris, één injectie met hCG gegeven. Het beste moment om gemeenschap te hebben is op de dag van de hCG-injectie en op de dag na de hCG-injectie. In plaats van geslachtsgemeenschap kan intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw lichaam te heftig reageert, zal de behandeling worden gestopt en geen hCG worden gegeven (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Uw arts zal dan in de volgende cyclus een lagere dosis follitropine alfa geven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend; er is echter de mogelijkheid dat OHSS ontstaat. Dit zal echter alleen voorkomen als hCG is toegediend (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Raadpleeg uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Meest ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt. Het is mogelijk dat uw arts u zal vragen om te stoppen met het gebruik van Pergoveris.

Allergische reacties

Allergische reacties zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, en zwelling van uw gezicht met moeizame ademhaling kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

- Ernstige pijn in de onderbuik met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zijn ontstaan in de eierstokken (zie rubriek 2 onder ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Deze bijwerking komt vaak voor. Bij deze symptomen dient uw arts u zo snel mogelijk te onderzoeken.
- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of vochtophoping in uw buik of borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (een kans van 1 op 100 personen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of bloedstolsels, komen zelden voor (een kans van 1 op 1 000 personen).
- Ernstige bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen) die meestal alleen bij ernstige OHSS optreden, komen zeer zelden voor (een kans van 1 op 10 000 personen). Dit kan leiden tot pijn op de borst, ademnood, beroerte of hartaanval. In zeldzame gevallen kan dit zich ook voordien onafhankelijk van OHSS (zie rubriek 2 onder ‘Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)’).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op 10 personen) zijn

- vloeistofblaasjes in de eierstokken (ovariële cysten)
- hoofdpijn
- reacties op de injectieplek zoals pijn, jeuk, blauwe plekken, zwelling en irritatie).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij 1 op 10 personen) zijn

- diarree
- pijn in de borsten
- misselijkheid of braken
- buikpijn of bekkenpijn
- buikkrampen of opgeblazen gevoel

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10 000 personen)

- verergering van astma

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na opening kan de voorgevulde pen gedurende maximaal 28 dagen buiten de koelkast (bij 25°C) worden bewaard. Gebruik geen geneesmiddel dat na 28 dagen nog over is in de voorgevulde pen.

Gebruik Pergoveris niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of troebel is.

Gooi de naald na de injectie op een veilige manier weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn follitropine alfa en lutropine alfa.

- Elke Pergoveris voorgevulde pen (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml bevat 450 I.E. (Internationale Eenheden) follitropine alfa en 225 I.E. lutropine alfa in 0,72 ml en kan drie doses Pergoveris 150 I.E./75 I.E. leveren.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Sucrose, argininemonohydrochloride, poloxameer 188, methionine, fenol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en water voor injecties. Er zijn kleine hoeveelheden geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide toegevoegd om de zuurtegraad (pH-niveaus) normaal te houden.

Hoe ziet Pergoveris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pergoveris wordt afgeleverd als heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing voor injectie in een voorgevulde multidoseringspen:

- Pergoveris (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde multidoseringspen en 7 wegwerpbare injectienaalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing

Pergoveris

(300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Follitropine alfa/lutropine alfa

Inhoudsopgave

Belangrijke informatie over de Pergoveris voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw Pergoveris voorgevulde pen

Stap 1 Uw benodigdheden verzamelen

Stap 2 Klaarmaken voor injectie

Stap 3 Uw naald bevestigen

Stap 4 Uw dosis kiezen

Stap 5 Uw dosis injecteren

Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

Stap 7 Na de injectie

Stap 8 De Pergoveris voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen

Belangrijke informatie over de Pergoveris voorgevulde pen

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw Pergoveris voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De Pergoveris voorgevulde pen is uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie.
- Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen alleen als uw medische zorgverlener u heeft geleerd hoe u de pen correct moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel Pergoveris voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

- De pen wordt in 3 verschillende verpakkingen met meerdere doses geleverd:

(300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml

- Bevat 0,48 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 300 I.E. follitropine alfa en 150 I.E. lutropine alfa.

(450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml

- Bevat 0,72 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 450 I.E. follitropine alfa en 225 I.E. lutropine alfa.

(900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml

- Bevat 1,44 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 900 I.E. follitropine alfa en 450 I.E. lutropine alfa.

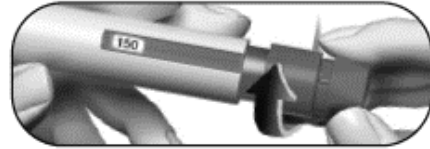
Opmerking:

- De maximale dosis die u kunt kiezen is 300 I.E. voor de verpakking van (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml.
- De maximale dosis die u kunt kiezen is 450 I.E. voor zowel de verpakking van (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml als de (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml.
- De dosisinstellingsknop draait in stappen van 12,5 I.E. om uw benodigde dosis in te stellen.

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie over het aanbevolen doseringsschema en houd u altijd aan de door uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aanbevolen dosering.

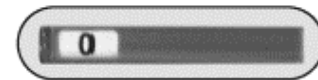
- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het aantal Internationale Eenheden, of I.E.'s, en de dosis follitropine alfa weer. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E.'s follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De getallen die in het **dosisterugkoppelingsvenster** worden weergegeven, helpen u om:

- a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1).



Afb. 1

- b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2).



Afb. 2

- c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).



Afb. 3

- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen?


Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om de geïnjecteerde hoeveelheid bij te houden.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.

- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer voordat u de injectie toedient of u de juiste dosis kiest (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal af dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.
- Bevestig dat u een volledige injectie heeft gekregen (kolom 7) of noteer het getal dat wordt weergegeven in het **dosisterugkoppelingsvenster** als het getal niet '0' is (kolom 8).
- Dien bij uzelf zo nodig een injectie toe met een tweede pen waarvoor u uw resterende dosis kiest die u heeft genoteerd in het veld 'In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie' (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in het veld '**Ingestelde hoeveelheid voor injectie**' op de volgende regel (kolom 6).

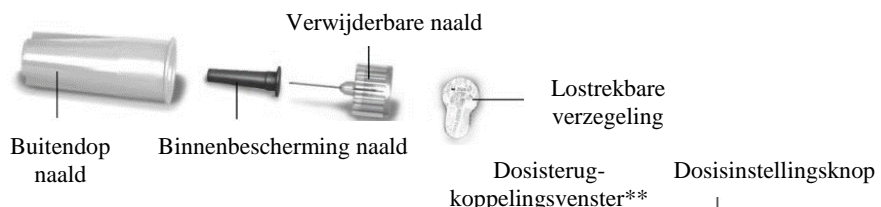
Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek met gebruikmaking van een (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml pen:

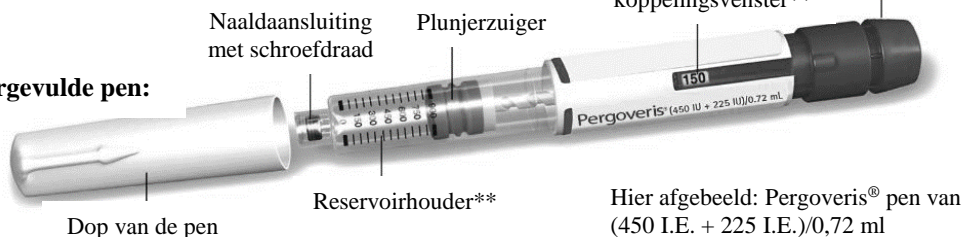
1 Behandelings- dag- nummer	2 Datum	3 Tijd	4 Volume pen <small>300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml 450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml</small>	5 Voor- geschreven dosis	6 7 8 Dosisterugkoppelingsvenster		
					Ingestelde hoeveelheid voor injectie	In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie 	
Nr. 1	10/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	150 I.E./75 I.E.	150	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen
Nr. 2	11/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	150 I.E./75 I.E.	150	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen
Nr. 3	12/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	225 I.E./112,5 I.E.	225	<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input checked="" type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid .75...met een nieuwe pen
Nr. 3	12/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	N.v.t.	75	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen

Vertrouwd raken met uw Pergoveris voorgevulde pen

Uw naald*:



Uw voorgevulde pen:



*Uitsluitend ter illustratie.

De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de Pergoveris voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.



Afb. 4



Afb. 5

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen Pergoveris is.

1.7 Controleer de **uiterste gebruiksdatum** op het etiket van de pen (afbeelding 6).

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** als de uiterste gebruiksdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** Pergoveris staat.



Afb. 6

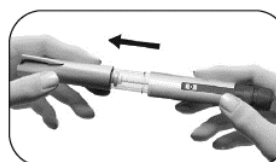
Stap 2 Klaarmaken voor injectie

2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).

2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op '0' (afbeelding 8).



Afb. 7



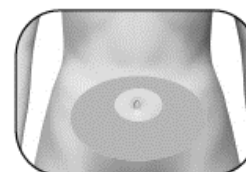
Afb. 8

Kies uw injectieplaats:

2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.

2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.



Afb. 9

Stap 3 Uw naald bevestigen

Belangrijk: Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt.

Naalden opnieuw gebruiken, kan een infectie veroorzaken.

3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden "voor eenmalig gebruik".

3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.

3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.

3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste gebruiksdatum niet verstreken is (afbeelding 10).

3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste gebruiksdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste gebruiksdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden

tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de Pergoveris voorgevulde pen totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de Pergoveris voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.



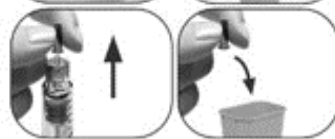
Afb. 12



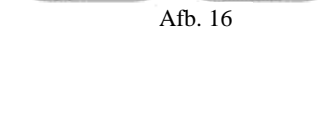
Afb. 13



Afb. 14

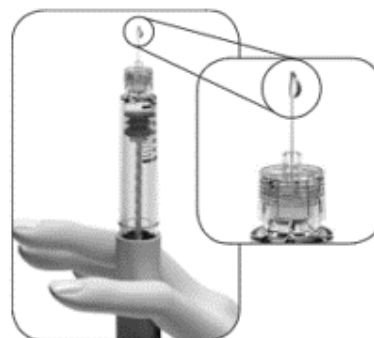


Afb. 15



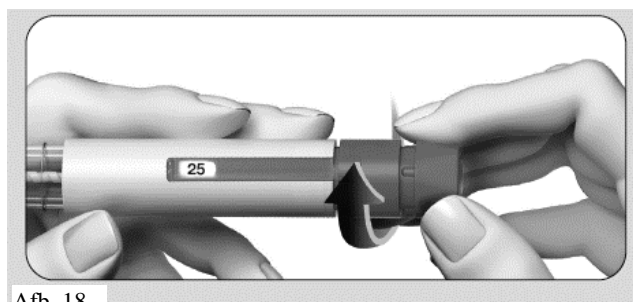
Afb. 16

Bij	Dan
Gebruik van een nieuwe pen	Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17). <ul style="list-style-type: none"> Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar Stap 4 Uw dosis kiezen. Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen op de volgende pagina uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.
Hergebruik van een pen	Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar Stap 4 Uw dosis kiezen .



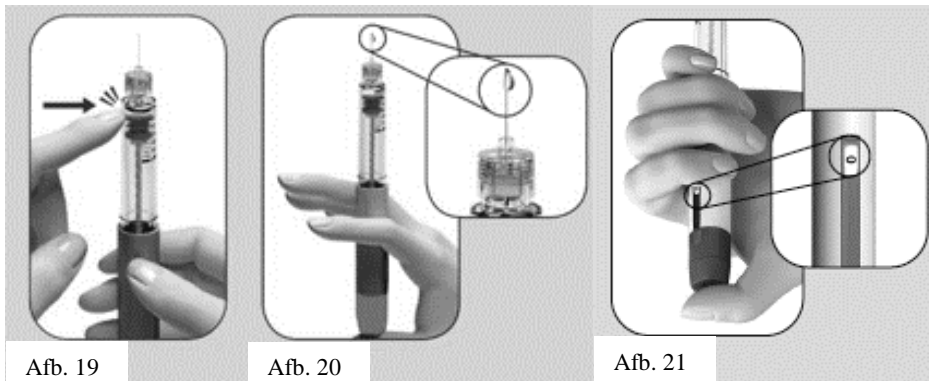
Afb. 17

Als u de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18

1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u '25' in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18). U kunt de dosisinstellingsknop terugdraaien als u deze voorbij '25' heeft gedraaid.



Afb. 19

Afb. 20

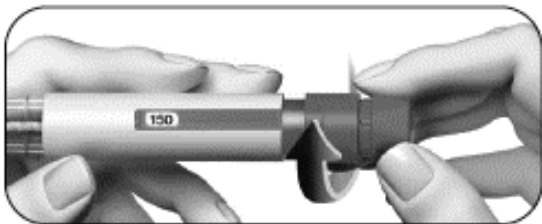
Afb. 21

2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** '0' weergeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

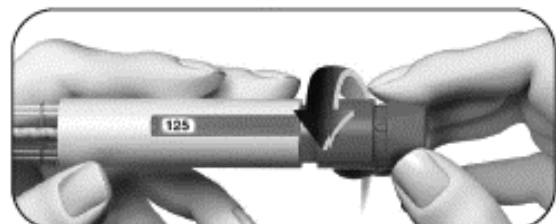
Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Stap 4 Uw dosis kiezen

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
 - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis '150' I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster '150' ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22



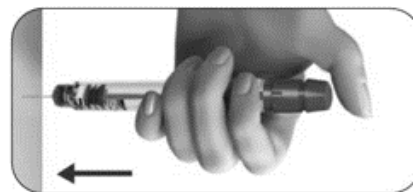
Afb. 23

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).
 - U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).
- 4.2 Controleer of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven voordat u verder gaat met de volgende stap.

Stap 5 Uw dosis injecteren

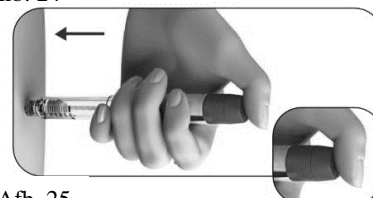
Belangrijk: Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).

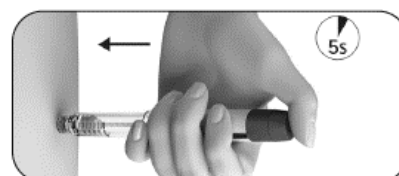


Afb. 25

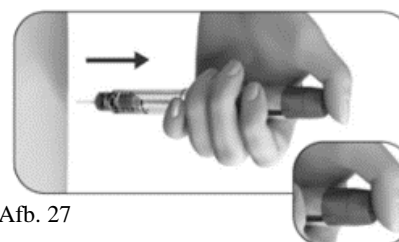
Opmerking: Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op '0'.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



Afb. 27

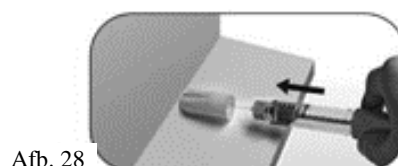
Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.

Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

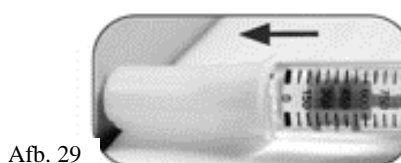
6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.

6.2 Houd de Pergoveris voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).

6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik ('click') hoort (afbeelding 29).

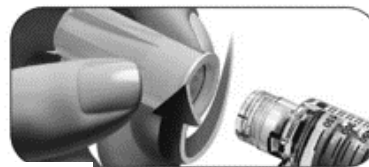


Afb. 28



Afb. 29

6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).



Afb. 30

6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



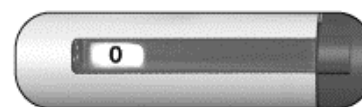
Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

Stap 7 Na de injectie

7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:

- Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster '0' aangeeft (afbeelding 32).



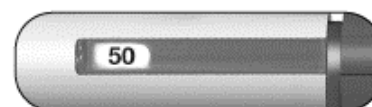
Afb. 32

Als het dosisterugkoppelingsvenster '0' aangeeft, heeft u uw dosis voltooid.

Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan '0'** aangeeft, betekent dit dat de Pergoveris voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.

7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):

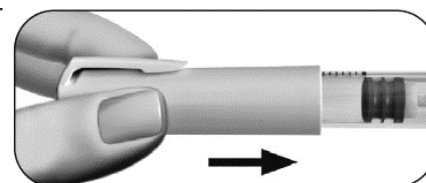
- Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid '50' I.E. (afbeelding 33).
- Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.



Afb. 33

Stap 8 De Pergoveris voorgevulde pen bewaren

8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).



Afb. 34


8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats in zijn oorspronkelijke verpakking en zoals vermeld in de bijsluiter.

8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggooien wanneer deze leeg is.

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken. Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Behandelingsdagboek van de Pergoveris voorgevulde pen

1 Behandeling- dag- nummer	2 Datum	3 Tijd	4 Volume pen (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml	5 Voorge- schreven dosis	6 7 8 Dosisterugkoppelingsvenster	
					6 Ingestelde hoeveelheid voor injectie	7 8 In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie 
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in:

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pergoveris (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen follitropine alfa/lutropine alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
11. Hoe bewaart u dit middel?
12. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pergoveris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pergoveris?

Pergoveris is een oplossing voor injectie en bevat twee verschillende werkzame stoffen met de namen 'follitropine alfa' en 'lutropine alfa'. Beide behoren tot de groep van hormonen, genaamd 'gonadotropinen', die betrokken zijn bij voortplanting en vruchtbaarheid.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de bevordering van de ontwikkeling van follikels (die elk een eikel bevatten) in uw eierstokken (ovaria). Dit helpt u om zwanger te worden. Het is bestemd voor gebruik bij volwassen vrouwen (18 jaar of ouder) met lage concentraties van FSH (Follikelstimulerend Hormoon) en LH (Luteïniserend Hormoon). Deze vrouwen zijn gewoonlijk onvruchtbaar.

Hoe werkt Pergoveris?

De werkzame stoffen in Pergoveris zijn kopieën van de natuurlijke hormonen FSH en LH. In uw lichaam stimuleert:

- FSH de productie van eicellen
- LH het vrijkomen van eicellen.

Door het vervangen van de ontbrekende hormonen maakt Pergoveris het voor vrouwen met lage gehalten FSH en LH mogelijk follikels te ontwikkelen. Deze geven vervolgens een eikel vrij na een injectie met hCG (humaan Choriongonadotropine). Hierdoor is de kans op zwangerschap bij deze vrouwen groter.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hersentumor (in de hypothalamus of de hypofyse).
- U heeft vergrote eierstokken of eierstokcysten (zakjes met vocht in de eierstokken) waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft kanker in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
- U heeft een aandoening waardoor een normale zwangerschap niet mogelijk is, zoals een vroegtijdige menopauze, afwijkend gevormde geslachtsorganen of goedaardige tumoren van de baarmoeder.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een of meer van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Porfyrie

Neem contact op met uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (een aandoening die kinderen van hun ouders kunnen erven, waarbij porfyrones niet kunnen worden afgebroken).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral huid die vaak in de zon is geweest.
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Dit geneesmiddel stimuleert uw eierstokken (ovaria). Dit vergroot de kans op ontwikkeling van OHSS (ovarieel hyperstimulatiesyndroom), waarbij uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken, of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4 onder 'Meest ernstige bijwerkingen').

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van ernstige OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met Pergoveris veroorzaakt zelden ernstige OHSS. Dit wordt waarschijnlijker wanneer het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat middel bevat humaan choriongonadotropine of hCG) (zie rubriek 3 'Hoeveel moet u gebruiken' voor meer informatie). Als bij u OHSS ontstaat, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en kan men u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders gebruik dient te maken van een barrière-voorbehoedsmiddel, zoals een condoom.

Uw arts zal ervoor zorgen dat de reactie van de eierstokken op de behandeling zorgvuldig gevolgd wordt met behulp van echo's en bloedtesten (oestradiolmeting) voor en tijdens het behandelverloop.

Meerlingzwangerschap

Wanneer u Pergoveris gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan een kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis Pergoveris op de juiste tijdstippen te gebruiken.

Om het risico van meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden, wordt controle aanbevolen met zowel echografie als bloedtesten.

Miskramen

Wanneer uw eierstokken worden gestimuleerd om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

Extra-uteriene zwangerschap

Bij vrouwen met geblokkeerde of beschadigde eileiders in hun voorgeschiedenis, is er kans op een zwangerschap waarbij de embryo buiten de baarmoeder is ingenesteld (extra-uteriene zwangerschap). Dit geldt ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling.

Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als er bij u of bij uw familieleden sprake is geweest van stolsels in benen of longen, of van een hartaanval of beroerte. U kunt een hoger risico vertonen op ernstige bloedstolsels of bestaande bloedstolsels kunnen verergeren door een behandeling met Pergoveris.

Tumoren van de geslachtsorganen

Er zijn gevallen gerapporteerd van goedaardige en van kwaadaardige tumoren in de eierstokken of in andere geslachtsorganen bij vrouwen die vaker met geneesmiddelen werden behandeld tegen onvruchtbaarheid.

Allergische reacties

Er zijn geïsoleerde gevallen gerapporteerd van niet-ernstige allergische reacties op Pergoveris. Als u dergelijke reacties heeft gehad op soortgelijke medicijnen, bespreek dat dan met uw arts voordat u Pergoveris gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pergoveris is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pergoveris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde injectie. Indien dit door uw arts is voorgeschreven, kunt u Pergoveris en een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa in afzonderlijke injecties tegelijk gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

Pergoveris bevat natrium

Pergoveris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het gebruik van dit geneesmiddel

- Pergoveris is bedoeld om door middel van een injectie direct onder de huid te worden gegeven (subcutaan). Om huidirritatie te voorkomen, kiest u elke dag een andere injectieplaats.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u de Pergoveris voorgevulde pen moet gebruiken om het geneesmiddel te injecteren.
- Als zij ervan overtuigd zijn dat u Pergoveris veilig kunt toedienen, kunt u zelf thuis het geneesmiddel bereiden en injecteren.
- Als u Pergoveris bij uzelf toedient, moet u de ‘Gebruiksaanwijzing’ goed doorlezen en volgen.

Hoeveel moet u gebruiken?

Een behandelingschema begint met de aanbevolen dosering Pergoveris die per dag 150 Internationale Eenheden (I.E.) follitropine alfa en 75 I.E. lutropine alfa bevat.

- Afhankelijk van uw reactie hierop, kan uw arts elke dag een dosis van een goedgekeurd preparaat van follitropine alfa toevoegen aan uw Pergoveris injectie. In dat geval wordt de follitropine alfa dosis meestal verhoogd met 37,5-75 I.E. na elke periode van 7-14 dagen.
- De behandeling wordt voortgezet tot de gewenste reactie is opgetreden. Dit is wanneer u een ontwikkelde, geschikte follikel heeft zoals beoordeeld wordt door middel van echo's en bloedtesten.
- Dit kan tot 5 weken duren.

Wanneer de gewenste reactie is opgetreden, wordt 24-48 uur na de laatste injectie met Pergoveris, één injectie met hCG gegeven. Het beste moment om gemeenschap te hebben is op de dag van de hCG-injectie en op de dag na de hCG-injectie. In plaats van geslachtsgemeenschap kan intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden toegepast op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw lichaam te heftig reageert, zal de behandeling worden gestopt en geen hCG worden gegeven (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Uw arts zal dan in de volgende cyclus een lagere dosis follitropine alfa geven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

De effecten van een overdosering met Pergoveris zijn niet bekend; er is echter de mogelijkheid dat OHSS ontstaat. Dit zal echter alleen voorkomen als hCG is toegediend (zie rubriek 2 ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Raadpleeg uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Meest ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt. Het is mogelijk dat uw arts u zal vragen om te stoppen met het gebruik van Pergoveris.

Allergische reacties

Allergische reacties zoals huiduitslag, rode huid, netelroos, en zwelling van uw gezicht met moeizame ademhaling kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

- Ernstige pijn in de onderbuik met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zijn ontstaan in de eierstokken (zie rubriek 2 onder ‘Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)’). Deze bijwerking komt vaak voor. Bij deze symptomen dient uw arts u zo snel mogelijk te onderzoeken.
- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of vochtophoping in uw buik of borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (een kans van 1 op 100 personen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of bloedstolsels, komen zelden voor (een kans van 1 op 1 000 personen).
- Ernstige bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen) die meestal alleen bij ernstige OHSS optreden, komen zeer zelden voor (een kans van 1 op 10 000 personen). Dit kan leiden tot pijn op de borst, ademnood, beroerte of hartaanval. In zeldzame gevallen kan dit zich ook voordien onafhankelijk van OHSS (zie rubriek 2 onder ‘Bloedstollingsproblemen (trombo-embolische voorvallen)’).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op 10 personen) zijn

- vloeistofblaasjes in de eierstokken (ovariële cysten)
- hoofdpijn
- reacties op de injectieplek zoals pijn, jeuk, blauwe plekken, zwelling en irritatie).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij 1 op 10 personen) zijn

- diarree
- pijn in de borsten
- misselijkheid of braken
- buikpijn of bekkenpijn
- buikkrampen of opgeblazen gevoel

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10 000 personen)

- verergering van astma

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na opening kan de voorgevulde pen gedurende maximaal 28 dagen buiten de koelkast (bij 25°C) worden bewaard. Gebruik geen geneesmiddel dat na 28 dagen nog over is in de voorgevulde pen.

Gebruik Pergoveris niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of troebel is.

Gooi de naald na de injectie op een veilige manier weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn follitropine alfa en lutropine alfa.

- Elke Pergoveris voorgevulde pen (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml bevat 900 I.E. (Internationale Eenheden) follitropine alfa en 450 I.E. lutropine alfa in 1,44 ml en kan zes doses Pergoveris 150 I.E./75 I.E. leveren.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Sucrose, argininemonohydrochloride, poloxameer 188, methionine, fenol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en water voor injecties. Er zijn kleine hoeveelheden geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide toegevoegd om de zuurtegraad (pH-niveaus) normaal te houden.

Hoe ziet Pergoveris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pergoveris wordt afgeleverd als heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing voor injectie in een voorgevulde multidoseringspen:

- Pergoveris (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde multidoseringspen en 14 wegwerpbare injectienaalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing

Pergoveris

(300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Follitropine alfa/lutropine alfa

Inhoudsopgave

Belangrijke informatie over de Pergoveris voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw Pergoveris voorgevulde pen

Stap 1 Uw benodigdheden verzamelen

Stap 2 Klaarmaken voor injectie

Stap 3 Uw naald bevestigen

Stap 4 Uw dosis kiezen

Stap 5 Uw dosis injecteren

Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

Stap 7 Na de injectie

Stap 8 De Pergoveris voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen

Belangrijke informatie over de Pergoveris voorgevulde pen

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw Pergoveris voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De Pergoveris voorgevulde pen is uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie.
- Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen alleen als uw medische zorgverlener u heeft geleerd hoe u de pen correct moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel Pergoveris voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

- De pen wordt in 3 verschillende verpakkingen met meerdere doses geleverd:

(300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml

- Bevat 0,48 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 300 I.E. follitropine alfa en 150 I.E. lutropine alfa.

(450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml

- Bevat 0,72 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 450 I.E. follitropine alfa en 225 I.E. lutropine alfa.

(900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml

- Bevat 1,44 ml Pergoveris-oplossing
- Bevat 900 I.E. follitropine alfa en 450 I.E. lutropine alfa.

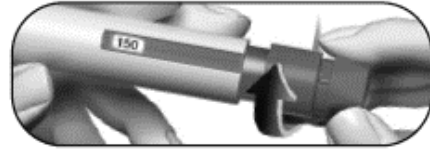
Opmerking:

- De maximale dosis die u kunt kiezen is 300 I.E. voor de verpakking van (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml.
- De maximale dosis die u kunt kiezen is 450 I.E. voor zowel de verpakking van (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml als de (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml.
- De dosisinstellingsknop draait in stappen van 12,5 I.E. om uw benodigde dosis in te stellen.

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie over het aanbevolen doseringsschema en houd u altijd aan de door uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aanbevolen dosering.

- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het aantal Internationale Eenheden, of I.E.'s, en de dosis follitropine alfa weer. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E.'s follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De getallen die in het **dosisterugkoppelingsvenster** worden weergegeven, helpen u om:

- a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1).



Afb. 1

- b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2).



Afb. 2

- c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).



Afb. 3

- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw Pergoveris voorgevulde pen?


Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om de geïnjecteerde hoeveelheid bij te houden.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.

- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer voordat u de injectie toedient of u de juiste dosis kiest (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal af dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.
- Bevestig dat u een volledige injectie heeft gekregen (kolom 7) of noteer het getal dat wordt weergegeven in het **dosisterugkoppelingsvenster** als het getal niet '0' is (kolom 8).
- Dien bij uzelf zo nodig een injectie toe met een tweede pen waarvoor u uw resterende dosis kiest die u heeft genoteerd in het veld 'In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie' (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in het veld '**Ingestelde hoeveelheid voor injectie**' op de volgende regel (kolom 6).

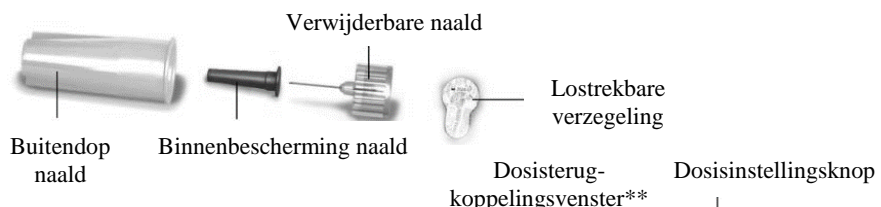
Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek met gebruikmaking van een (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml pen:

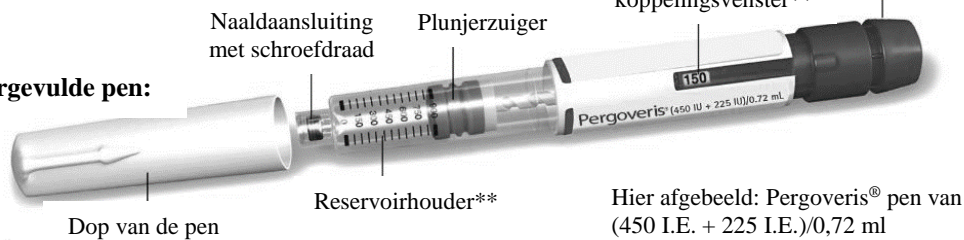
1 Behandelings- dag- nummer	2 Datum	3 Tijd	4 Volume pen <small>300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml 450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml</small>	5 Voor- geschreven dosis	6 7 8 Dosisterugkoppelingsvenster		
					Ingestelde hoeveelheid voor injectie	In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie 	
Nr. 1	10/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	150 I.E./75 I.E.	150	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen
Nr. 2	11/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	150 I.E./75 I.E.	150	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen
Nr. 3	12/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	225 I.E./112,5 I.E.	225	<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input checked="" type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid...75...met een nieuwe pen
Nr. 3	12/06	19:00	450 I.E. + 225 I.E.	N.v.t.	75	<input checked="" type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheid..... met een nieuwe pen

Vertrouwd raken met uw Pergoveris voorgevulde pen

Uw naald*:



Uw voorgevulde pen:



Hier afgebeeld: Pergoveris® pen van (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml

*Uitsluitend ter illustratie.

De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

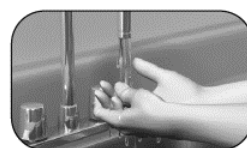
- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de Pergoveris voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.



Afb. 4



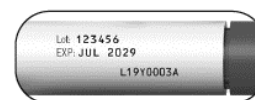
Afb. 5

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen Pergoveris is.

1.7 Controleer de **uiterste gebruiksdatum** op het etiket van de pen (afbeelding 6).

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** als de uiterste gebruiksdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** Pergoveris staat.



Afb. 6

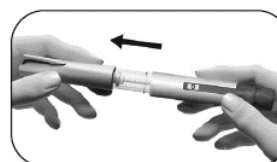
Stap 2 Klaarmaken voor injectie

2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).

2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op '0' (afbeelding 8).



Afb. 7



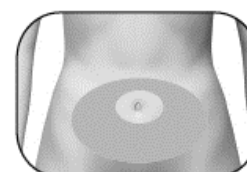
Afb. 8

Kies uw injectieplaats:

2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.

2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.



Afb. 9

Stap 3 Uw naald bevestigen

Belangrijk: Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt.

Naalden opnieuw gebruiken, kan een infectie veroorzaken.

3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden "voor eenmalig gebruik".

3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.

3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.

3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste gebruiksdatum niet verstreken is (afbeelding 10).

3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste gebruiksdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste gebruiksdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden

tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de Pergoveris voorgevulde pen totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de Pergoveris voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

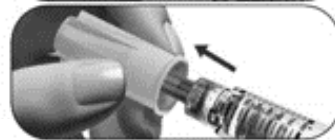
3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.



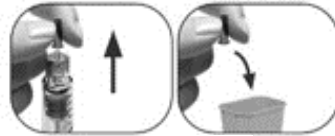
Afb. 12



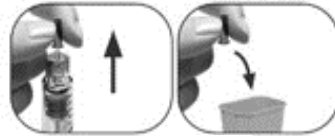
Afb. 13



Afb. 14

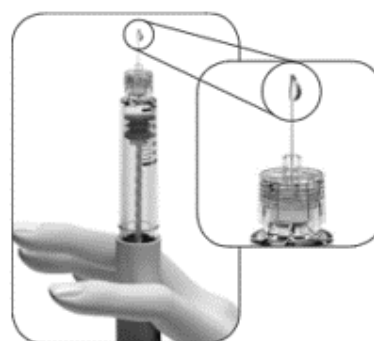


Afb. 15



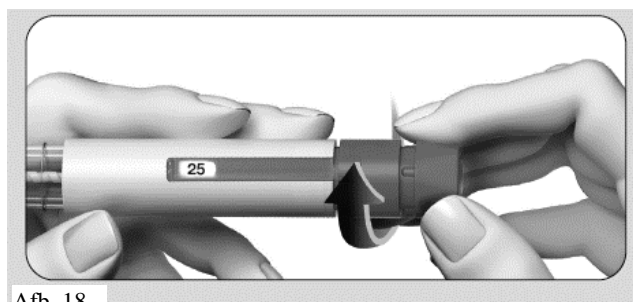
Afb. 16

Bij	Dan
Gebruik van een nieuwe pen	<p>Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar Stap 4 Uw dosis kiezen. Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen op de volgende pagina uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.
Hergebruik van een pen	<p>Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar Stap 4 Uw dosis kiezen.</p>



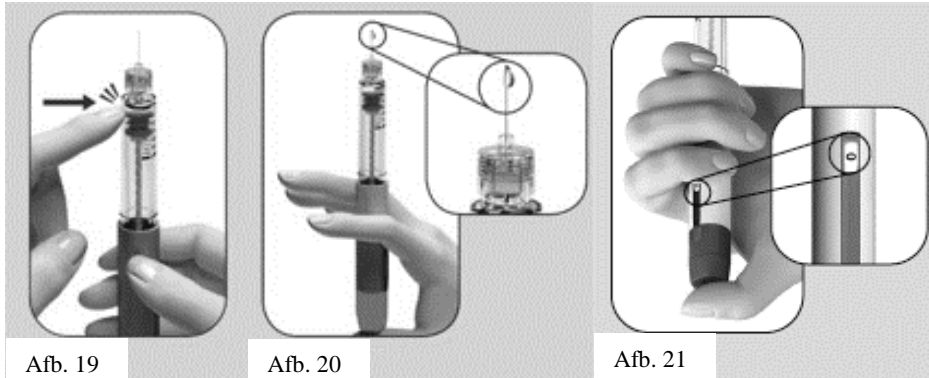
Afb. 17

Als u de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18

1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u '25' in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18). U kunt de dosisinstellingsknop terugdraaien als u deze voorbij '25' heeft gedraaid.



Afb. 19

Afb. 20

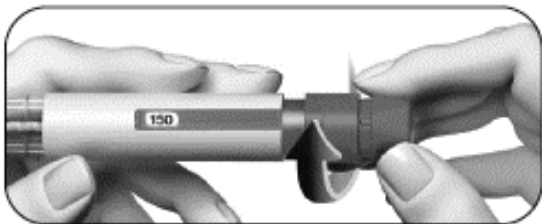
Afb. 21

2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** '0' weergeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

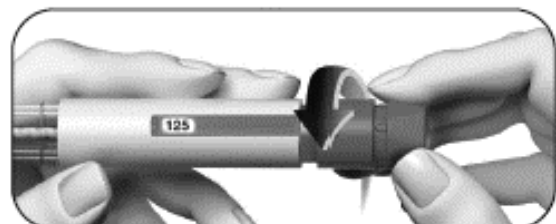
Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Stap 4 Uw dosis kiezen

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
 - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis '150' I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster '150' ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22



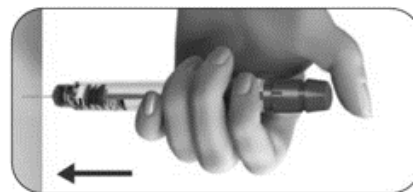
Afb. 23

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).
 - U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).
- 4.2 Controleer of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven voordat u verder gaat met de volgende stap.

Stap 5 Uw dosis injecteren

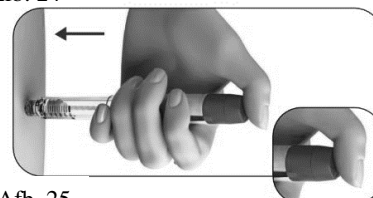
Belangrijk: Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).

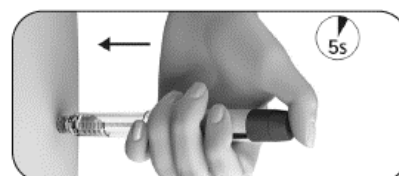


Afb. 25

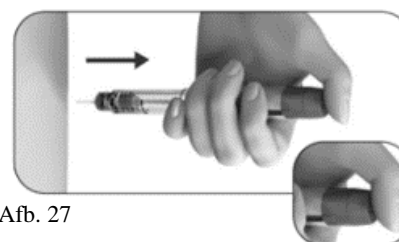
Opmerking: Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op '0'.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



Afb. 27

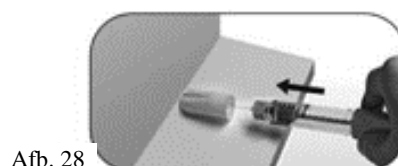
Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.

Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

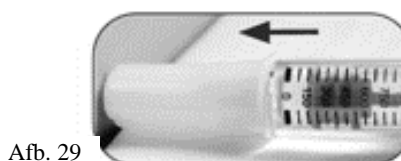
6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.

6.2 Houd de Pergoveris voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).

6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik ('click') hoort (afbeelding 29).

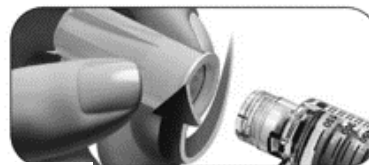


Afb. 28



Afb. 29

6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).



Afb. 30

6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



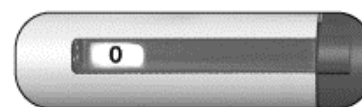
Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

Stap 7 Na de injectie

7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:

- Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster '0' aangeeft (afbeelding 32).



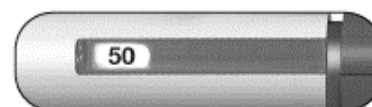
Afb. 32

Als het dosisterugkoppelingsvenster '0' aangeeft, heeft u uw dosis voltooid.

Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan '0'** aangeeft, betekent dit dat de Pergoveris voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.

7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):

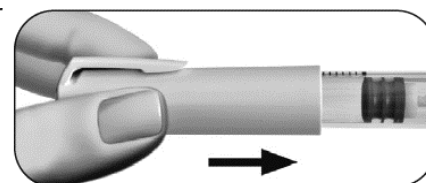
- Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid '50' I.E. (afbeelding 33).
- Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.



Afb. 33

Stap 8 De Pergoveris voorgevulde pen bewaren

8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).



Afb. 34

8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats in zijn oorspronkelijke verpakking en zoals vermeld in de bijsluiter.


8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggooien wanneer deze leeg is.

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

Gebruik de Pergoveris voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Behandelingsdagboek van de Pergoveris voorgevulde pen

1 Behandelingdag-nummer	2 Datum	3 Tijd	4 Volume pen (300 I.E. + 150 I.E.)/0,48 ml (450 I.E. + 225 I.E.)/0,72 ml (900 I.E. + 450 I.E.)/1,44 ml	5 Voorgescreven dosis	6 7 8 Dosieruikoppellingsvenster	
					6 Ingestelde hoeveelheid voor injectie	7 8 In te stellen hoeveelheid voor een tweede injectie 
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen
	/	:			<input type="checkbox"/> indien '0', injectie volledig	<input type="checkbox"/> indien niet '0', tweede injectie nodig Injecteer deze hoeveelheidmet een nieuwe pen

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in: