

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 450 I.E./0,72 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 450 I.E. (overeenkomend met 33 microgram) follitropine alfa* in 0,72 ml oplossing.

* recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (r-hFSH), geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO cellen)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de oplossing is 6,7 tot 7,3.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassen vrouwen

- Anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom) bij vrouwen die niet reageerden op behandeling met clomifeencitraat.
- Stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij vrouwen die superovulatie ondergaan ten behoeve van vormen van geassisteerde voortplanting (ART) zoals *in vitro* fertilisatie (IVF), 'gamete intra-fallopian transfer' en 'zygote intra-fallopian transfer'.
- GONAL-f in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH) is geïndiceerd voor de stimulatie van follikelontwikkeling bij vrouwen met een ernstig tekort aan LH en FSH.

Bij volwassen mannen

- GONAL-f is in combinatie met choriogonadotropine (hCG) therapie geïndiceerd voor het stimuleren van de spermatogenese bij mannen lijdende aan congenitaal of verworven hypogonadotrop hypogonadisme.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met GONAL-f moet gestart worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van fertiliteitsstoornissen.

Patiënten moeten het juiste aantal pennen krijgen voor hun behandeling en moeten instructies krijgen over het gebruik van de juiste injectietechnieken.

Dosering

De klinische onderzoeken met GONAL-f geven aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen individueel zouden moeten worden afgestemd om de follikelontwikkeling te optimaliseren en om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

Bio-equivalentie is aangetoond tussen gelijke doses voor de eenmalige dosering en voor de meervoudige dosering van GONAL-f.

Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

GONAL-f kan gegeven worden als een kuur van dagelijkse injecties. Bij menstruerende vrouwen dient de behandeling te beginnen binnen de eerste 7 dagen van de menstruele cyclus.

In de registratieonderzoeken begon een algemeen gebruikt behandelingschema met 75 tot 150 I.E. FSH per dag. Deze dosis werd indien nodig met tussenpozen van 7 of bij voorkeur 14 dagen met bij voorkeur 37,5 of 75 I.E. verhoogd, om een voldoende, maar niet overmatige reactie te bewerkstelligen.

In de klinische praktijk wordt de startdosering doorgaans individueel afgestemd op basis van de klinische kenmerken van de patiënt, zoals markers voor ovariële reserve, leeftijd, *body mass index* (BMI), en, indien van toepassing, eerdere ovariële respons op ovariële stimulatie.

Startdosering

De startdosering kan stapsgewijs worden aangepast (a) lager dan 75 I.E. per dag indien een excessieve ovariële respons in termen van aantallen follikels wordt verwacht op basis van het klinische profiel van de patiënt (leeftijd, *body mass index*, ovariële reserve); of (b) hoger dan 75 tot maximaal 150 I.E. per dag kan worden overwogen indien een lage ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogeensecretie.

Dosisaanpassingen

Indien een patiënt niet adequaat reageert (een te lage of excessieve ovariële respons), dient voortzetting van die behandelcyclus te worden geëvalueerd en aangepast volgens de zorgstandaard van de arts. In geval van een lage respons mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 225 I.E. FSH.

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

Volledige follikelrijping

Wanneer een optimale ovariële respons is verkregen, dient een enkele injectie van 250 microgram recombinant humaan choriogonadotropine alfa (r-hCG) of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG te worden gegeven 24 tot 48 uur na de laatste GONAL-f injectie. De patiënt wordt aangeraden om gemeenschap te hebben zowel op de dag van hCG toediening als de dag erna. Als alternatief kan intra-uteriene inseminatie worden uitgevoerd.

Vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor meervoudige folliculaire ontwikkeling voorafgaande aan in vitro-fertilisatie of andere vormen van geassisteerde voortplanting (ART)

In de registratieonderzoeken bestond een algemeen gebruikt behandelingschema voor superovulatie uit de toediening van 150 tot 225 I.E. GONAL-f per dag, te beginnen op dag 2 of 3 van de cyclus.

In de klinische praktijk wordt de startdosering doorgaans individueel afgestemd op basis van de klinische kenmerken van de patiënt, zoals markers

voor ovariële reserve, leeftijd, *body mass index* (BMI), en, indien van toepassing, eerdere ovariële respons op ovariële stimulatie.

Startdosering

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht. De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogeensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt. GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-'releasing'-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

Dosisaanpassingen

Indien geen adequate reactie waarneembaar is (een te lage of excessieve ovariële respons), dient voortzetting van die behandelcyclus te worden geëvalueerd en aangepast volgens de zorgstandaard van de arts. In geval van een lage respons mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 450 I.E. FSH.

Volledige follikelrijping

Wanneer een optimale ovariële respons is verkregen, wordt 24 tot 48 uur na de laatste toediening van GONAL-f een enkelvoudige injectie van 250 microgram r-hCG of 5 000 I.E. tot maximaal 10 000 I.E. hCG toegediend, om volledige follikelrijping te bewerkstelligen.

Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie

Het doel van de behandeling met GONAL-f, in combinatie met een luteïniserend hormoonpreparaat (LH), is het bevorderen van de follikelontwikkeling gevolgd door volle rijping na toediening van humaan choriongonadotropine (hCG) bij vrouwen met een tekort aan LH en FSH. GONAL-f moet als een dagelijkse injectiekuur worden gegeven, samen met lutropine alfa. Indien de patiënt niet menstrueert en een lage endogene oestrogeenspiegel heeft, kan de behandeling op elk gewenst ogenblik beginnen.

Een aanbevolen startdosering is 75 I.E. lutropine alfa samen met 75 tot 150 I.E. FSH per dag. De behandeling moet op basis van metingen van de follikelgrootte door middel van echografie en oestrogeenrespons worden aangepast aan de reactie van de individuele patiënt.

Als een verhoging van de dosis FSH nodig wordt geacht, moet dit bij voorkeur worden gedaan met tussenpozen van 7 tot 14 dagen en bij voorkeur met een verhoging in stappen van 37,5 tot 75 I.E. Het kan aanvaardbaar zijn de duur van de stimulatie in enige cyclus tot vijf weken te verlengen.

Als een optimale respons is verkregen moet 24 tot 48 uur na de laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa, een enkele injectie met 250 microgram r-hCG of 5 000 I.E. tot maximaal 10 000 I.E. hCG toegediend worden. De patiënt wordt aangeraden op de dag van de hCG injectie en de volgende dag gemeenschap te hebben. Als alternatief kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voorplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van de arts over de klinische casus.

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan 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 cyclus (zie rubriek 4.4).

Mannen met hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f dient te worden gegeven in een dosis van 150 I.E. driemaal per week, gelijktijdig met hCG, gedurende minimaal 4 maanden. Indien na afloop van deze periode de patiënt nog niet heeft gereageerd, dan kan de combinatietherapie worden voortgezet. Klinische ervaring tot nu toe geeft aan dat een behandelingsduur van minimaal 18 maanden nodig kan zijn om spermatogenese te bewerkstelligen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen relevante toepassing van GONAL-f bij oudere patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van GONAL-f bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld.

Nier- of leverfunctiestoornissen

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van GONAL-f bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

GONAL-f is bedoeld voor subcutaan gebruik. De injectie moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden gegeven.

De eerste injectie met GONAL-f moet onder direct medisch toezicht worden toegediend. Zelf-toediening van GONAL-f dient alleen te worden uitgevoerd door goed gemotiveerde en voldoende geïnstrueerde patiënten die snel kunnen beschikken over deskundig advies.

Aangezien de GONAL-f voorgevulde pen met multidoseringspatroon bedoeld is voor meerdere injecties, dienen er duidelijke instructies aan de patiënt gegeven te worden om verkeerd gebruik van de multidoseringspresentatie te voorkomen.

Voor instructies over de toediening met de voorgevulde pen, zie rubriek 6.6 en de "Gebruiksaanwijzing".

4.3 Contra-indicaties

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

GONAL-f mag niet 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
- primaire testesinsufficiëntie

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

GONAL-f is een krachtig gonadotroop middel dat milde tot ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en enkel gebruikt mag worden door artsen die grondig vertrouwd zijn met problemen van onvruchtbaarheid en hun behandeling.

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als 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 nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

Bij behandeling van vrouwen

Vóór de therapie moet de infertiliteit van de partners eenduidig vastgesteld zijn, en moeten contra-indicaties voor zwangerschap zijn uitgesloten. In het bijzonder dienen patiënten onderzocht te worden op hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie en hyperprolactinemie en adequaat specifiek behandeld te worden.

Patiënten bij wie stimulering van follikelgroei wordt toegepast, hetzij als behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid of van ART procedures, kunnen ovariële vergroting ondervinden en ovariële hyperstimulatie ontwikkelen. Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van GONAL-f, tegelijkertijd met zorgvuldige controle van de behandeling zullen het risico hierop beperken. Voor het op de juiste wijze interpreteren van indices van follikulaire ontwikkeling en rijping dient de arts ervaren te zijn in het interpreteren van relevante tests.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat de gevoeligheid van het ovarium voor GONAL-f toeneemt als lutopine alfa wordt toegediend. Als een doseringsverhoging van FSH wenselijk wordt geacht moet dit bij voorkeur met tussenpozen van 7 tot 14 dagen gebeuren en met stapsgewijze dosisverhogingen van 37,5 tot 75 I.E.

Een directe vergelijking tussen GONAL-f/LH en humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) is niet uitgevoerd. Een vergelijking met historische gegevens maakt aannemelijk dat de ovulatiesnelheid welke wordt verkregen met GONAL-f/LH vergelijkbaar is met die verkregen met hMG.

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 geslachtssteroïdenspiegels, 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 gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstorting, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van OHSS zijn een jonge leeftijd, een lage lichaamsmassa, polycysteus-ovariumsyndroom, hogere doses exogene gonadotropinen, hoge absolute of snel stijgende serumspiegels van oestradiol en eerdere episoden van OHSS, een groot aantal ontwikkelende ovariële follikels en een groot aantal oöcyten gewonnen in cycli van vormen van geassisteerde voortplanting (ART).

Het in acht nemen van de aanbevolen dosis en het doseringsschema van GONAL-f kan het risico van ovariële hyperstimulatie tot een minimum beperken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het monitoren van de stimulatiecycli met zowel echografie als oestradiolbepalingen wordt aangeraden om risicofactoren in een vroeg stadium te herkennen.

Er zijn aanwijzingen dat hCG een sleutelrol speelt bij het ontstaan van OHSS en dat het syndroom ernstiger kan zijn of langer kan aanhouden in geval van zwangerschap. Het is daarom aan te raden om geen hCG te geven indien zich tekenen voordoen van ovariële hyperstimulatie en de patiënt te adviseren ten minste 4 dagen geen gemeenschap te hebben of barrière-contraceptiemethoden te gebruiken. OHSS kan snel (binnen 24 uur) of in enkele dagen ontwikkelen en een ernstige medische aandoening worden. Meestal treedt het op nadat een hormonenbehandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt ongeveer zeven tot tien dagen na de behandeling. Daarom dienen patiënten ten minste gedurende 2 weken na de hCG-toediening gevolgd te worden.

Bij ART kan echter aspiratie van alle follikels vóór ovulatie het vóórkomen van hyperstimulatie verminderen.

Lichte of matige OHSS verdwijnt doorgaans spontaan. In geval van ernstige OHSS, wordt aangeraden om de gonadotropinebehandeling te onderbreken, als zij nog gaande was, en om de patiënt in een ziekenhuis op te nemen en specifieke behandeling te starten.

Meerlingzwangerschap

Bij patiënten bij wie ovulatie-inductie wordt toegepast, treden meerlingzwangerschappen vaker op dan bij vrouwen bij wie de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gebracht. De meerderheid van de meerlingen zijn tweelingen. Bij meerlingzwangerschap, in het bijzonder die van grote orde, bestaat een verhoogde kans op ongewenste maternale en perinatale uitkomsten.

Om de kans op meerlingzwangerschap zo klein mogelijk te houden is het aanbevolen de ovariële respons zorgvuldig te volgen.

De kans op meerlingzwangerschappen na toepassing van vormen van geassisteerde voortplanting (ART) hangt samen met het aantal teruggeplaatste embryo's, de kwaliteit hiervan en de leeftijd van de patiënt.

Patiënten dienen vóór de behandeling te worden ingelicht omtrent het risico op meerlinggeboortes.

Zwangerschapsafbreking

Het percentage zwangerschapsafbreking door miskraam of spontane abortus is hoger bij patiënten die stimulering van follikelgroei ondergaan voor ovulatie-inductie of ART dan na natuurlijke bevruchting.

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 ART 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 voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen 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, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van 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 zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

Bij behandeling van mannen

Een verhoogde concentratie endogeen FSH wijst op primaire testesinsufficiëntie. Patiënten bij wie dit wordt geconstateerd, reageren niet op de combinatie GONAL-f/hCG. GONAL-f mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen.

Als onderdeel van de evaluatie van het effect van de behandeling wordt sperma-analyse 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling aanbevolen.

Natriumgehalte

Gonal-f 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

Gelijktijdig gebruik van GONAL-f en andere ovulatiestimulerende geneesmiddelen (bv. hCG, clomifeencitraat) kan de folliculaire respons potentiëren. Wanneer overigens tegelijkertijd een GnRH-agonist of -antagonist wordt gebruikt om de hypofyse te desensitiseren, kan een hogere dosis van GONAL-f nodig zijn om een adequate ovariële respons te bereiken. Geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen zijn gemeld tijdens behandeling met GONAL-f.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van GONAL-f tijdens de zwangerschap. Gegevens die afkomstig zijn van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) duiden erop dat follitropine alfa niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3).

In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap, zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van GONAL-f uit te sluiten.

Borstvoeding

GONAL-f is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

GONAL-f is geïndiceerd voor gebruik bij onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.1).

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

GONAL-f 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 (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (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 (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: 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 ($< 1/10\ 000$).

Behandeling bij vrouwen

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van 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: 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: Reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

Behandeling bij mannen

Immuunsysteemaandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats)

Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

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 :

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering met GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin bestaat de mogelijkheid dat OHSS optreedt (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, gonadotropinen, ATC-code: G03GA05.

Werkingsmechanisme

Het follikelstimulerend hormoon (FSH) en het luteïniserend hormoon (LH) worden uitgescheiden door de hypofysevoorkwab in reactie op GnRH en spelen een complementaire rol in de follikelontwikkeling en ovulatie. FSH stimuleert de ontwikkeling van ovariële follikels, terwijl de werking van LH betrokken is bij de follikelontwikkeling, steroïdogenese en rijping.

Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels 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 E2-spiegel 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 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

In klinische onderzoeken werden patiënten met ernstige FSH- en LH-deficiëntie omschreven met een endogene serum LH-spiegel van < 1,2 I.E./l, gemeten in een centraal laboratorium. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat LH-bepalingen tussen verschillende laboratoria kunnen verschillen.

In klinische studies die r-hFSH (follitropine alfa) en urinair FSH vergelijken bij ART (zie onderstaande tabel) en bij ovulatie-inductie, was GONAL-f effectiever dan urinair FSH, aangezien een lagere dosis en kortere behandelperiode nodig zijn om follikelrijping te initiëren. Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

Tabel: Resultaten van studie GF 8407 (gerandomiseerde studie met parallele groepen die werkzaamheid en veiligheid vergelijkt van GONAL-f met die van urinair FSH bij ART)

	GONAL-f (n = 130)	urinair FSH (n = 116)
Aantal gewonnen oöcyten	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Benodigde dagen FSH-stimulatie	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totale benodigde dosis FSH (aantal FSH 75 I.E. ampullen)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behoeft de dosis te verhogen (%)	56,2	85,3

Verschillen tussen de 2 groepen waren statistisch significant ($p < 0,05$) voor alle genoemde criteria.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

Bij mannen, met een tekort aan FSH, induceert GONAL-f de spermatogenese, indien toegediend in combinatie met hCG gedurende ten minste 4 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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* verdelingsvolume 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 tot 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 in 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 toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

Verminderde fertiliteit is gerapporteerd bij ratten blootgesteld aan farmacologische doses van follitropine alfa (≥ 40 I.E./kg/dag) gedurende langere tijd, door een afgenomen fecunditeit.

Toegediend in hoge doses (≥ 5 I.E./kg/dag) veroorzaakte follitropine alfa een afname van het aantal levensvatbare foetussen zonder teratogeen te zijn, en dystokie overeenkomend met die gezien op urinair menopauzaal gonadotropine (hMG). Gezien het feit dat GONAL-f bij zwangerschap niet mag worden gebruikt zijn deze gegevens van beperkte klinische relevantie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poloxamer 188
Sucrose
Methionine
Natriumdwaterstoffosfaat-monohydraat
Dinatriumfosfaat-dihydraat
m-Cresol
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Eenmaal geopend dient het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C. De patiënt dient op de GONAL-f gevulde pen de dag van het eerste gebruik te noteren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Vóór opening en binnen de houdbaarheidsduur mag het geneesmiddel buiten de koelkast worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden. Het product dient te worden weggegooid indien het binnen deze 3 maanden niet is gebruikt.

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,72 ml oplossing voor injectie in een patroon van 3 ml (type I glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimpdop met zwarte rubberen inleg.

Een verpakking met 1 gevulde pen en 12 naalden die voor toediening met de pen gebruikt worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie de "Gebruiksaanwijzing".

Voorafgaand aan subcutane toediening en als de gevulde pen in de koelkast wordt bewaard, dient de gevulde pen gedurende ten minste 30 minuten vóór de injectie buiten de koelkast te liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen. De pen mag niet worden opgewarmd in een magnetron of met een ander verwarmingselement.

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

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid, niet later dan 28 dagen na de eerste opening.

GONAL-f 450 I.E./0,72 ml oplossing voor injectie in een gevulde pen is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte naalden onmiddellijk weg na de injectie.

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. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/95/001/034

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995

Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025

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