

## GONAL-f<sup>®</sup>

M R (F)

### Merck

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 IE/0,5 ml  
(klar, färglös vätska)

Rekombinant humant follikelstimulerande hormon

### Aktiv substans:

Follitropin alfa

### ATC-kod:

G03GA05

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**GONAL-f<sup>®</sup>** injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 IE/0,5 ml, 450 IE/0,75 ml och 900 IE/1,5 ml; pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 IE

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

*Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.*

*Texten är baserad på produktresumé: 12/2019*

## Indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till äggledare och zygotöverföring till äggledare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH och FSH-brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var  $< 1,2$  IE/l.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesisen hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

## Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte beror på polycystiskt ovarieellt syndrom
- gynekologiska blödningar av okänd etiologi
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

## Dosering

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Vid förskrivning av GONAL-f injektionsvätska, lösning måste patienter förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosrekommendationerna för GONAL-f är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH.

Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan. Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med GONAL-f jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av GONAL-f än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Se avsnitt Farmakodynamik.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

*Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)*

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, ska cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsesdos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

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

*Kvinnor som genomgår ovarieell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik*

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5-20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH-agonist eller -antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH-peaken och för att kontrollera LH-nivåerna. GONAL-f sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150-225 IE GONAL-f de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

*Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist*

Behandling med GONAL-f i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenorroiska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75–150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan IUI utföras.

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

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln.

### *Män med hypogonadotrop hypogonadism*

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

## **Särskilda populationer**

### *Äldre*

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

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

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

## **Administreringssätt**

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f förfylld injektionspenna med flerdoscylanderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Vid administrering av GONAL-f 75 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning ska injektionsstället växlas dagligen.

Anvisningar om beredning och administrering finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring samt i bipacksedeln och bruksanvisningen.

## **Varningar och försiktighet**

### *Spårbarhet*

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

### *Allmänna rekommendationer*

GONAL-f är ett potent gonadotropt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat



svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

### *Porfyri*

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

### *Behandling av kvinnor*

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administreringsätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad skall läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

## *Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)*

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

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovariellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. >900 pg/ml eller >3 300 pmol/liter vid anovulation; >3 000 pg/ml eller >11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. >3 folliklar på  $\geq 14$  mm i diameter vid anovulation;  $\geq 20$  folliklar på  $\geq 12$  mm i diameter vid ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt Dosering och Biverkningar). För att tidigt

identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

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

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

### *Flerbördsgraviditet*

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder. Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

### *Graviditetsförlust*

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

### *Ektopisk graviditet*

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

### *Tumörer i reproduktionssystemet*

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

### *Medfödda missbildningar*

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

## *Tromboemboliska händelser*

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

## **Behandling av män**

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del i utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

## **Natriuminnehåll**

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

## **Interaktioner**

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

## **Graviditet**

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

## **Amning**

GONAL-f är inte indicerat under amning.

## **Fertilitet**

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt Indikationer).

## **Trafik**

GONAL-f förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **Biverkningar**

### ***Sammanfattning av säkerhetsprofilen***

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

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

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### ***Förteckning över biverkningar***

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

### ***Behandling av kvinnor***

#### *Immunsystemet*

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

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga:	Huvudvärk
-----------------	-----------

#### *Blodkärl*

Mycket sällsynta:	Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)
-------------------	---

#### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Mycket sällsynta:	Förvärring av astma
-------------------	---------------------

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga:	Buksmärta, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré
----------	---

#### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Mycket vanliga:	Ovariella cystor
-----------------	------------------

Vanliga:	Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)
Mindre vanliga:	Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Sällsynta:	Komplikationer av uttalat OHSS
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga:	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

## ***Behandling av män***

### *Immunsystemet*

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

### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Mycket sällsynta:	Förvärring av astma
-------------------	---------------------

### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga:	Akne
----------	------

### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Vanliga:	Gynekomasti, varikocel
----------	------------------------

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga:	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke,
-----------------	--



svullnad och/eller irritation på  
injektionsstället)

### *Undersökningar*

Vanliga:

Viktökning

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## **Farmakodynamik**

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med GONAL-f att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

### *Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor*

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

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>urinextraherat FSH (n = 116)</b>
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>urinextraherat FSH (n = 116)</b>
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ( $p < 0,05$ ) för samtliga listade kriterier.

### *Klinisk effekt och säkerhet hos män*

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesisen genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

## **Farmakokinetik**

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Steady state volym är ca 10 l och total clearance 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepade administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH-nivåer.

## **Prekliniska uppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av texten.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa ( $\geq 40$  IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser ( $\geq 5$  IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

## Innehåll

*Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna:* Follitropin alfa\* 600 IE/ml (motsvarande 44 mikrogram/ml), poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatrium fosfatdihydrat, m-kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) i 0,5 ml, 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) i 0,75 ml respektive 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) i 1,5 ml.

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning: Pulver:* Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa\* motsvarande 75 IE, sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid. *Vätska:* Vatten för injektionsvätskor. Den beredda lösningen innehåller 75 IE/ml.

\*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

## **Blandbarhet**

GONAL-f 75 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under Hantering, hållbarhet och förvaring.

## **Miljöpåverkan**

### *Follitropin alfa*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

*GONAL-f injektionsvätska, lösning*: Se avsnittet "Hur du använder GONAL-f förfylld injektionspenna" i bipacksedeln.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar. Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet. Produkten är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut. Kasta omedelbart alla nålar efter injektion. Förvaras i kylskåp (2°C–8°C) i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Efter öppnandet kan produkten förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet tas ut från kylskåpet och förvaras i 3 månader vid högst 25 °C utan att förvaras i kylskåp igen. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom 3 månader.

*GONAL-f pulver och vätska till injektionsvätska, lösning*: Enbart för engångsanvändning. Öppnad och beredd lösning används omedelbart.

Produkten ska beredas med vätskan före användning (se avsnittet "Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska" i bipacksedeln). Kan beredas tillsammans med lutropin alfa och administreras i samma injektion. Vid dessa tillfällen ska lutropin alfa beredas först och sen användas för beredning av GONAL-f-pulvret. Studier har visat att samtidig administrering med lutropin alfa inte signifikant påverkar de aktiva substansernas aktivitet, stabilitet eller farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper.

Den beredda lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Förvaras vid högst 25°C i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

*GONAL-f injektionsvätska, lösning*: Lösningens pH är 6,7 – 7,3.

*GONAL-f pulver och vätska till injektionsvätska, lösning*: Lösningens pH är 6,5–7,5.

## **Förpackningsinformation**

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna 300 IE/0,5 ml*  
(klar, färglös vätska)

1 styck förfylld injektionsspenna, 917:97, (F)

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna 450 IE/0,75 ml*  
(klar, färglös vätska)

1 styck förfylld injektionsspenna, 1353:83, (F)

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 900 IE/1,5 ml*  
(klar, färglös vätska)

1 styck förfylld injektionspenna, 2661:41, (F)

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 IE* (vit, frystorkad  
kaka och klar, färglös vätska)

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 263:32, (F)

10 styck injektionsflaska och förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 IE/0,5 ml  
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,75 ml  
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 900 IE/1,5 ml