

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 450 I.E./0,72 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) Follitropin alfa* in 0,72 ml Lösung.

* rekombinantes humanes Follikel stimulierendes Hormon (r-hFSH), mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 bis 7,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene Frauen

- Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben.
- Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer oder Intratubarem Zygotentransfer unterziehen.
- GONAL-f wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen.

Erwachsene Männer

- GONAL-f wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropem Hypogonadismus leiden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit GONAL-f sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahren ist.

Die Patientinnen sind mit der korrekten Anzahl Pens für das geplante Behandlungsschema zu versorgen, und sie sind in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik zu schulen.

Dosierung

Klinische Untersuchungen von GONAL-f zeigen, dass die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung individuell angepasst werden müssen, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren und um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend

aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Für äquivalente GONAL-f-Dosen der Darreichungsformen zur einmaligen Anwendung und zur Mehrfachanwendung wurde Bioäquivalenz nachgewiesen.

Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

GONAL-f wird über einen bestimmten Zeitraum täglich injiziert. Bei Frauen mit Menstruation sollte die Behandlung innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen.

In den Zulassungsstudien wurde die Therapie mit einem üblichen Schema von 75 bis 150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis wurde um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich war.

In der klinischen Praxis wird die Anfangsdosis üblicherweise individuell anhand der klinischen Merkmale der Patientin wie Marker der ovariellen Reserve, Alter und Body-Mass-Index sowie, falls zutreffend, anhand einer früheren ovariellen Reaktion auf die ovarielle Stimulation festgelegt.

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis kann schrittweise angepasst werden, entweder (a) niedriger als 75 I.E. pro Tag, wenn aufgrund des klinischen Profils der Patientin (Alter, Body-Mass-Index, ovarielle Reserve) eine überschießende ovarielle Reaktion in Bezug auf die Anzahl der Follikel zu erwarten ist; oder (b) höher als 75 bis zu maximal 150 I.E. pro Tag, wenn eine geringe ovarielle Reaktion zu erwarten ist.

Das Ansprechen der Patientin ist genau zu überwachen, indem Größe und Anzahl der Follikel im Ultraschall und/oder der Östrogenspiegel gemessen werden.

Dosisanpassungen

Spricht eine Patientin nicht angemessen an (entweder geringe oder überschießende ovarielle Reaktion), sollte die Fortsetzung dieses Behandlungszyklus gemäß der ärztlichen Standardbehandlung bewertet und gehandhabt werden. Bei geringem Ansprechen sollte die Tagesdosis 225 I.E. FSH nicht überschreiten.

Bei ärztlich eingeschätzter überschießender ovarieller Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Endreifung der Follikel

Nach erfolgreicher ovarieller Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination durchgeführt werden.

Stimulationstherapie zur Erreichung einer mehrfachen Follikelreifung bei Frauen vor In-vitro-Fertilisation oder anderen Methoden der assistierten Reproduktion

In den Zulassungsstudien begann die Behandlung für die Superovulation gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f.

In der klinischen Praxis wird die Anfangsdosis üblicherweise individuell anhand der klinischen Merkmale der Patientin wie Marker der ovariellen Reserve, Alter und Body-Mass-Index sowie, falls zutreffend, anhand einer früheren ovariellen Reaktion auf die ovarielle Stimulation festgelegt.

Anfangsdosis

Wenn eine geringe ovarielle Reaktion erwartet wird, kann die Anfangsdosis schrittweise auf nicht mehr als 450 I.E. täglich angepasst werden. Umgekehrt kann die Anfangsdosis unter 150 I.E. gesenkt werden, wenn eine überschießende ovarielle Reaktion erwartet wird.

Das Ansprechen der Patientin ist weiterhin genau zu überwachen, indem Größe und Anzahl der Follikel im Ultraschall und/oder der Östrogenspiegel gemessen werden, bis eine angemessene Follikelreifung erreicht wurde.

GONAL-f kann entweder allein oder, um einer vorzeitigen Luteinisierung vorzubeugen, in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Agonisten oder -Antagonisten gegeben werden.

Dosisanpassungen

Spricht eine Patientin nicht angemessen an (entweder geringe oder überschießende ovarielle Reaktion), sollte die Fortsetzung dieses Behandlungszyklus gemäß der ärztlichen Standardbehandlung bewertet und gehandhabt werden. Bei geringem Ansprechen sollte die Tagesdosis 450 I.E. FSH nicht überschreiten.

Endreifung der Follikel

Nach erfolgreicher ovarieller Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert, um die Endreifung der Follikel zu induzieren.

Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel leiden, ist das Ziel der Anwendung von GONAL-f zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) die Unterstützung der Follikelentwicklung mit anschließender endgültiger Reifung nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG). GONAL-f muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Falls die Patientin unter Amenorrhoe leidet und ihre endogene Östrogensekretion niedrig ist, kann jederzeit mit der Behandlung begonnen werden.

Üblicherweise wird die Therapie mit täglich 75 I.E. Lutropin alfa und 75 bis 150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Mes-

sungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann.

Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosierung vorzugsweise in Intervallen von 7 bis 14 Tagen und in Schritten von 37,5 bis 75 I.E. erfolgen. Es ist möglich, die Stimulationsdauer in jedem beliebigen Zyklus auf bis zu 5 Wochen auszuweiten.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 I.E. bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Der Patientin wird empfohlen, am Tag der Injektion von hCG und am darauf folgenden Tag Geschlechtsverkehr zu haben. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder abhängig von der ärztlichen Einschätzung des Falles ein anderes medizinisch assistiertes Reproduktionsverfahren durchgeführt werden.

Eine Unterstützung der Lutealphase kann in Betracht gezogen werden, da nach der Ovulation ein Mangel an luteotropen Substanzen (LH/hCG) zu einer frühen Corpus Luteum-Insuffizienz führen kann.

Bei überschießender Reaktion ist die Behandlung zu beenden und kein hCG zu verabreichen. Die Behandlung sollte im nächsten Zyklus mit einer niedrigeren FSH-Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

GONAL-f soll über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten dreimal pro Woche in einer Dosis von 150 I.E. zusammen mit hCG angewendet werden. Wenn der Patient nach dieser Zeit keine erwünschte Reaktion zeigt, kann die Kombinationstherapie fortgesetzt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Behandlung von 18 Monaten und länger erforderlich sein kann, um die Spermatogenese zu induzieren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keinen relevanten Nutzen von GONAL-f bei älteren Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von GONAL-f bei älteren Patienten ist nicht erwiesen.

Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von GONAL-f bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

GONAL-f ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Die Injektion sollte jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Die erste Injektion von GONAL-f sollte unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nur solche Patienten sollten sich GONAL-f selbst verabreichen, die motiviert und ausreichend geschult sind und die Möglichkeit haben, fachkundigen Rat einzuholen.

Da der GONAL-f Fertigpen mit Mehrfachdosis-Patrone für mehrere Injektionen vorgesehen ist, sollten die Patienten klare Anweisungen erhalten, um einen Fehlgebrauch der zur Mehrfachanwendung bestimmten Darreichungsform zu vermeiden.

Hinweise zur Anwendung mit dem Fertigpen, siehe Abschnitt 6.6 und unter „Hinweise für den Gebrauch“.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, sofern sie nicht durch ein polyzystisches Ovarialsyndrom bedingt oder unbekannter Ursache sind
- gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache
- Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom

GONAL-f darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei:

- primärer Ovarialinsuffizienz
- Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen
- primärer testikulärer Insuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

GONAL-f ist eine stark wirkende gonadotrope Substanz, die leichte bis schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Sie darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit Fertilitätsproblemen und deren Behandlung umfassend vertraut sind.

Die Gonadotropintherapie erfordert einen gewissen zeitlichen Aufwand seitens der Ärzte und des medizinischen Fachpersonals sowie die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Einrichtungen zum Zyklus-Monitoring. Ein sicherer und wirksamer Einsatz von GONAL-f erfordert die Überwachung der ovariellen Reaktion der Frauen mittels Ultraschall, vorzugsweise in Kombination mit regelmäßigen Messungen der Östradiolwerte im Serum. Die ovarielle Reaktion verschiedener Patientinnen auf die FSH-Gabe kann zu einem gewissen Grad variieren – manche Patientinnen zeigen eine unzureichende ovarielle Reaktion auf FSH, andere eine übersteigerte Reaktion. Es sollte bei Männern wie Frauen jeweils die geringste wirksame Dosis zur Erreichung des Behandlungsziels verwendet werden.

Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt

sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

Behandlung von Frauen

Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für die Infertilität des Paares genau abgeklärt und mögliche Kontraindikationen für eine Schwangerschaft festgestellt sein. Insbesondere müssen die Patientinnen auf Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hyperprolaktinämie untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unabhängig davon, ob die Stimulation des Follikelwachstums als Behandlung der anovulatorischen Infertilität oder als assistierte Reproduktion durchgeführt wird, kann bei Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien oder eine Überstimulation auftreten. Durch Anwendung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des Behandlungsschemas sowie durch eine sorgfältige Überwachung der Therapie wird die Häufigkeit solcher Vorkommnisse minimiert. Zur exakten Interpretation der Parameter der Follikelentwicklung und Follikelreifung sollte der Arzt Erfahrung in der Interpretation der relevanten Untersuchungsergebnisse besitzen.

In klinischen Studien wurde belegt, dass die Sensitivität der Ovarien auf GONAL-f erhöht wird, wenn GONAL-f zusammen mit Lutropin alfa angewendet wird. Wenn eine Erhöhung der FSH-Dosis angezeigt ist, sollte die Anpassung der Dosis vorzugsweise in 7- bis 14-tägigen Intervallen und in Schritten von 37,5 bis 75 I.E. erfolgen.

Es wurde kein direkter Vergleich von GONAL-f/LH mit humanem Menopausen-gonadotropin (hMG) durchgeführt. Ein Vergleich mit historischen Daten zeigt, dass die unter GONAL-f/LH erreichte Ovulationsrate vergleichbar der unter hMG erreichten Ovulationsrate ist.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Eine gewisse Vergrößerung der Ovarien ist bei einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwarten. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt dies häufiger auf und bildet sich für gewöhnlich ohne Behandlung wieder zurück.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Vergrößerung der Ovarien ist ein OHSS ein Zustand, der sich in zunehmendem Schweregrad manifestieren kann. Er umfasst eine deutliche Vergrößerung der Ovarien, hohe Sexualsteroidkonzentrationen im Serum und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten auch in den perikardialen Körperhöhlen führen kann.

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen

im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines OHSS umfassen junges Alter, fettfreie Körpermasse, polyzystisches Ovarialsyndrom, höhere Dosen exogener Gonadotropine, hohe absolute oder rasch ansteigende Östradiolspiegel im Serum und frühere OHSS-Episoden, eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel sowie eine hohe Anzahl gewonnener Eizellen in Zyklen mit assistierter Reproduktion (ART).

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

Bei der assistierten Reproduktion kann durch Absaugen sämtlicher Follikel vor der Ovulation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überstimulation verringert werden.

Ein leichtes oder mittelschweres OHSS klingt normalerweise spontan ab. Wenn es zu einem schweren OHSS kommt, wird empfohlen, eine noch laufende Gonadotropinbehandlung ggf. abzubrechen, die Patientin zu hospitalisieren und mit einer geeigneten Therapie gegen OHSS zu beginnen.

Mehrlingsschwangerschaften

Bei Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft im Vergleich zur natürlichen Konzeption erhöht. Bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften handelt es sich um Zwillinge. Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die höherer Ordnung, bergen ein erhöhtes Risiko für maternale und perinatale Komplikationen.

Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren, wird die sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion empfohlen.

Bei Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, steht das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft hauptsächlich mit der Anzahl der übertragenen Embryonen, ihrer Qualität und dem Alter der Patientin im Zusammenhang.

Die Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn über das potenzielle Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft informiert werden.

Fehlgeburten

Die Häufigkeit von Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Patientinnen, die sich einer Stimulationsbehandlung oder einer Technik der assistierten Reproduktion unterziehen, höher als nach einer natürlichen Empfängnis.

Ektope Schwangerschaften

Bei Frauen mit Eileitererkrankungen in der Anamnese besteht das Risiko einer ektopen Schwangerschaft, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft durch spontane Konzeption oder durch Fertilitätsbehandlungen eingetreten ist. Die Häufigkeit einer ektopen Schwangerschaft nach Anwendung einer Technik der assistierten Reproduktion liegt höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

Bei Frauen, die sich mehrfachen Behandlungszyklen zur Ovulationsinduktion unterzogen haben, wurde von gutartigen wie auch von bösartigen Neoplasmen der Ovarien und anderer Fortpflanzungsorgane berichtet. Bisher konnte noch nicht geklärt werden, ob eine Behandlung mit Gonadotropinen Einfluss auf das Risiko unfruchtbarer Frauen für diese Tumoren hat.

Kongenitale Missbildungen

Die Häufigkeit kongenitaler Missbildungen nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion könnte etwas höher liegen als nach spontaner Empfängnis. Es wird angenommen, dass dies auf eine unterschiedliche Vorbelastung der Eltern (z. B. Alter der Mutter, Eigenschaften der Spermien) und Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Frauen mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen oder bei Frauen mit allgemeinen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie eine eigene oder familiäre Anamnese, kann eine Gonadotropinbehandlung das Risiko einer Verschlechterung bzw. des Auftretens solcher Ereignisse weiter erhöhen. Bei diesen Patientinnen muss eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine Schwangerschaft bzw. ein OHSS bergen jedoch bereits an sich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.

Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzuse-

hen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Es wird empfohlen, 4 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung zur Beurteilung des Ansprechens eine Spermauntersuchung durchzuführen.

Natriumgehalt

GONAL-f enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur ovariellen Stimulation (z. B. hCG, Clomifencitrat) kann die follikuläre Reaktion verstärken, wohingegen bei gleichzeitiger Anwendung eines GnRH-Agonisten oder -Antagonisten zur hypophysären Desensibilisierung eine höhere Dosis von GONAL-f erforderlich sein kann, um eine adäquate ovarielle Reaktion zu erzielen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher bei einer GONAL-f-Therapie nicht beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von GONAL-f während einer Schwangerschaft. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Folitropin alfa hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

GONAL-f ist zur Anwendung bei Infertilität indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

GONAL-f hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Ovarialzysten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle).

Häufig wurde über ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) leichten oder mittleren Schweregrades berichtet, das als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses angesehen werden muss. Ein schweres OHSS tritt gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten kann es zu einer Thromboembolie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$).

Behandlung von Frauen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem OHSS)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten
Häufig: Leichtes oder mittelschweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik)

Gelegentlich: Schweres OHSS (einschließlich der damit verbundenen Symptomatik) (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

Behandlung von Männern

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung an der Injektionsstelle)

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von GONAL-f sind nicht bekannt, es besteht jedoch die Möglichkeit für das Auftreten eines OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gonadotropine, ATC-Code: G03GA05

Wirkmechanismus

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) werden vom Hypophysenvorderlappen als Reaktion auf GnRH abgesondert und spielen eine komplementäre Rolle bei der Follikelentwicklung und Ovulation. FSH stimuliert die Entwicklung der Ovarialfollikel, während die LH-Wirkung an der Follikelentwicklung, Steroidogenese und Reifung beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung von r-hFSH sind die Spiegel von Inhibin und Östradiol (E2) erhöht, mit anschließender Induktion der Follikelentwicklung. Der Anstieg des Inhibin-Serumspiegels erfolgt schnell und kann bereits am dritten Tag der r-hFSH-Verabreichung beobachtet werden, während der E2-Spiegel mehr Zeit benötigt und ein Anstieg erst ab dem vierten Tag der Behandlung zu beobachten ist. Nach etwa 4 bis 5 Tagen täglicher r-hFSH-Gabe beginnt das Gesamtfollikelvolumen anzusteigen und der maximale Effekt wird, abhängig

vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

In klinischen Studien wurden Patientinnen mit schwerem FSH- und LH-Mangel durch endogene LH-Serumspiegel von $< 1,2$ I.E./l definiert, welche in einem Zentrallabor bestimmt wurden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Unterschiede bei LH-Bestimmungen in verschiedenen Labors gibt.

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten.

Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

Tabelle: Ergebnisse von Studie GF 8407 (randomisierte Studie im Parallel-Gruppen-Design zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von GONAL-f im Vergleich zu urinärem FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken)

	GONAL-f (n = 130)	urinäres FSH (n = 116)
Anzahl der gewonnenen Eizellen	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Benötigte Tage für FSH-Stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Erforderliche FSH-Gesamtdosis (Anzahl an FSH 75 I.E. Ampullen)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen (%)	56,2	85,3

Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen waren für alle aufgelisteten Kriterien statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

Bei Männern mit FSH-Mangel induziert GONAL-f bei gleichzeitiger Anwendung von hCG über mindestens 4 Monate hinweg die Spermatogenese.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Follitropin alfa und Lutropin alfa gibt es keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausge-

schieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 66% und die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt im Bereich von 24 bis 59 Stunden. Die Dosisproportionalität nach subkutaner Gabe wurde für bis zu 900 IE nachgewiesen. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht.

Elimination

Die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Std. und ca. 12% der applizierten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche sich zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnten Eigenschaften ergeben würden.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten beobachtet, denen über einen längeren Zeitraum pharmakologische Dosierungen von Follitropin alfa (≥ 40 I.E./kg/Tag) verabreicht wurden.

Bei Gabe von hohen Dosen (≥ 5 I.E./kg/Tag) verursachte Follitropin alfa eine Abnahme der Anzahl lebensfähiger Föten ohne dabei teratogen zu sein sowie eine Wehenanomalie ähnlich, wie sie nach Gabe von humanem Menopausengonadotropin (hMG) aus Urin beobachtet wurde. Da die Anwendung von GONAL-f in der Schwangerschaft jedoch nicht indiziert ist, sind diese Daten von untergeordneter klinischer Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Poloxamer 188
- Sucrose
- Methionin
- Natriumdihydrogenphosphat-1H₂O
- Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat m-Cresol
- konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch sollte das Arzneimittel zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage. Der Patient soll den Tag der ersten Anwendung auf dem GONAL-f Fertigpen notieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Dauer der Haltbarkeit außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig bis zu 3 Monate aufbewahrt werden. Ist das Präparat innerhalb dieser 3 Monate nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

Die Schutzkappe auf dem Pen belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,72 ml Injektionslösung in einer 3 ml Patrone (Typ I Glas), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer gebördelten Aluminiumkappe mit einem schwarzen Gummieinsatz.

Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 12 Injektionsnadeln, die zur Anwendung mit dem Pen vorgesehen sind.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe „Hinweise für den Gebrauch“.

Vor der subkutanen Anwendung, und sofern er gekühlt aufbewahrt wurde, sollte der Fertigpen für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden, damit das Arzneimittel vor der Injektion Raumtemperatur annehmen kann. Der Pen darf nicht in einer Mikrowelle oder mit einer anderen Wärmequelle aufgewärmt werden.

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Nicht verbrauchte Injektionslösung muss spätestens 28 Tage nach Anbruch verworfen werden.

Die Patrone von GONAL-f 450 I.E./0,72 ml Injektionslösung im Fertigpen kann nicht entnommen werden.

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/95/001/034

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010.

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt