FASS

# GONAL-f®

Rx (F)

**Merck**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,72 ml
(klar, färglös vätska)

Rekombinant humant follikelstimulerande hormon

**Aktiv substans:**
Follitropin alfa

**ATC-kod:**
G03GA05

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

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

*Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.*

*Texten är baserad på produktresumé:* 10/2023.

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

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesen 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 är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- 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.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering
Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

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.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

*Startdos*

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas.
Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

*Dosjusteringar*
Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, 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.

*Slutgiltig follikelmognad*
När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

*Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi*
I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

*Startdos*
Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.
Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.
GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

*Dosjusteringar*
Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

*Slutgiltig follikelmognad*
Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

*Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist*
Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter

administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk 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 samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

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

Om 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 (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*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.

*Pediatrisk population*
Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrisk 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 flerdoscylinderampull, kassett, är avsedd för flera injektion er, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering och “Bruksanvisning”.

## Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer 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 hälso- och sjukvårdspersonal 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 administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska 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 hyperstimuleringssyndrom (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, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom 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 ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (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, 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 flerbarnsfödsel 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 av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll
GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium 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

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

## Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Rapporter om milt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom (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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 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, bröstkorg och mediastinum*

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

*Magtarmkanalen*
Vanliga: Buksmärtor, 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

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*
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, bröstkorg och mediastinum*
Mycket sällsynta: Förvärring av astma

*Hud och subkutan vävnad*
Vanliga: Akne

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel*
Vanliga: Gynekomasti, varikocele

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

# Överdosering

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

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohypofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

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)

| | GONAL-f (n = 130) | urinextraherat FSH (n = 116) |
|---|---|---|
| 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 |
| 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 spermatogenesen genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

## Farmakokinetik

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

Distribution

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 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

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

Eliminering

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

# Prekliniska uppgifter

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

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

I höga doser (≥ 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

**Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**
Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) follitropin alfa* i 0,72 ml lösning.
*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

**Förteckning över hjälpämnen**
Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

2 år.

Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

### Särskilda förvaringsanvisningar

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

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på 3 månader. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Se ”Bruksanvisning”.
Före subkutan administrering och om den förfyllda injektionspennan förvaras i kylskåp ska den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter innan injektionen, så att läkemedlet uppnår rumstemperatur. Injektionspennan får inte värmas i mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla.
Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar.
Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet.

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

Kasta omedelbart alla nålar efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
Klar, färglös vätska.
Lösningens pH är 6,7 – 7,3.

## Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,72 ml* (klar, färglös vätska)
1 styck förfylld injektionspenna, 1362:24, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 450 IE/0,72 ml