

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml (33 Mikrogramm/0,75 ml) Injektionslösung in einem Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pro ml Lösung sind 600 I.E. Follitropin alfa* (entspricht 44 Mikrogramm) enthalten. Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) in 0,75 ml.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einem Fertigpen.

Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,7 – 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 Zygotenttransfer, unterziehen.
- GONAL-f wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l definiert.

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,

Art und Dauer 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

Die Dosisempfehlungen für GONAL-f entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen von GONAL-f zeigen, dass sich die

tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit GONAL-f im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von GONAL-f zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Siehe Abschnitt 5.1.

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.

Üblicherweise wird die Therapie mit 75–150 I.E. FSH täglich begonnen. Die Dosis kann um 37,5 I.E. oder 75 I.E. in 7- oder vorzugsweise 14-tägigen Intervallen gesteigert werden, sofern dies für eine adäquate, nicht überschießende Stimulation des Follikelwachstums erforderlich ist. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und/oder durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann. Die maximale Tagesdosis liegt üblicherweise bei Gaben bis zu 225 I.E. FSH. Falls nach 4-wöchiger Behandlung kein Erfolg zu verzeichnen ist, sollte die Stimulation in diesem Zyklus abgebrochen und die Patientin weiteren Untersuchungen unterzogen werden; anschließend kann ein neuer Zyklus mit höherer Anfangsdosierung begonnen werden.

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24–48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm rekombinantes Choriongonadotropin alfa (r-hCG) oder 5.000–10.000 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 (IU) durchgeführt werden.

Bei 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.

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit

der Anwendung von täglich 150–225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. hCG einmalig 24–48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion verabreicht.

Eine gängige Behandlung zur Unterdrückung des endogenen LH-Peaks und zur Kontrolle der tonischen LH-Werte ist die Downregulation mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten (GnRH ist Gonadotropin freisetzendes Hormon). Bei einer Downregulation wird mit der Anwendung von GONAL-f üblicherweise etwa 2 Wochen nach Beginn der Agonist-Verabreichung begonnen. Die Behandlung mit beiden Präparaten wird fortgeführt bis eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt ist. Beispielsweise werden nach einer zweiwöchigen Vorbehandlung mit einem Agonisten während der ersten 7 Tage 150–225 I.E. GONAL-f pro Tag verabreicht. Danach wird die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst.

Die Erfahrungen mit IVF zeigen, dass im Allgemeinen die Erfolgchancen der Behandlung während der ersten 4 Behandlungsversuche stabil bleiben und danach allmählich abnehmen.

Frauen mit Anovulation aufgrund eines schweren LH- und FSH-Mangels

Bei Frauen, die an LH- und FSH-Mangel (hypogonadotropem Hypogonadismus) leiden, ist das Ziel der Anwendung von GONAL-f zusammen mit Lutropin alfa die Entwicklung eines einzelnen reifen Graaf'schen Follikels, aus dem nach Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) die Eizelle freigesetzt wird. GONAL-f muss über einen bestimmten Zeitraum täglich zusammen mit Lutropin alfa injiziert werden. Da diese Patientinnen unter einer Amenorrhoe leiden 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 75–150 I.E. FSH begonnen. Die Behandlung sollte der individuellen Reaktion der Patientin angepasst werden, die durch Bestimmung der Follikelgröße im Ultraschall und durch Messungen des Östrogenspiegels beurteilt werden kann.

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

Nach erfolgreicher Stimulation werden 24–48 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 IUI 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.

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 keine relevante Einsatzmöglichkeit von GONAL-f bei älteren Patienten. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von GONAL-f bei älteren Patienten wurden nicht ermittelt.

Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von GONAL-f bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurden nicht ermittelt.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

GONAL-f wird subkutan injiziert. Die erste Injektion von GONAL-f muss 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.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Folitropin alfa, FSH oder einen der sonstigen Bestandteile
- Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen

- 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

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 von Ärzten und medizinischem Personal 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 37,5–75 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 polyzystisches Ovarialsyndrom, hohe absolute oder rasch ansteigende Östradiolspiegel im Serum (z. B. >900 pg/ml oder >3.300 pmol/l bei anovulatorischen Patientinnen; >3.000 pg/ml oder >11.000 pmol/l bei assistierter Reproduktion) und eine hohe Anzahl sich entwickelnder Ovarialfollikel (z. B. >3 Follikel mit einem Durchmesser von ≥14 mm bei anovulatorischen Patientinnen; ≥20 Follikel mit einem Durchmesser von ≥12 mm bei assistierter Reproduktion).

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzei-

tigen 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 (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von >5.500 pg/ml oder >20.200 pmol/l und/oder insgesamt ≥ 40 Follikel) 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 zu meist 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 Re-

produktion 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 abzusehen 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 ausgetragene Schwangerschaften) 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 wahrscheinlich keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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, für gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

Behandlung von Frauen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktio-



nen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Thromboembolien, gewöhnlich in Zusammenhang mit einem schweren OHSS (siehe Abschnitt 4.4)

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

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

Bei Frauen besteht die Hauptwirkung von parenteral appliziertem FSH in der Entwicklung reifer Graafscher Follikel. Bei anovulatorischen Frauen ist das Ziel der Behandlung mit GONAL-f die Entwicklung eines einzelnen reifen Graafschen Follikels, aus dem die Eizelle nach Verabreichung von hCG freigesetzt wird.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 Unbedenklichkeit 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

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1 Tag aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt 10 l, die Gesamt-Clearance liegt bei 0,6 l/Minute. Ein Achtel der eingesetzten Dosis von Follitropin alfa wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nach subkutaner Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 70 %. Bei wiederholter Gabe wird Follitropin alfa 3-fach akkumuliert und ein Steady-state wird nach 3–4 Tagen erreicht. Bei Frauen, deren endogene Gonadotropinsekretion supprimiert wurde, hat Follitropin alfa trotz LH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze nachweislich die Follikelentwicklung und Steroidgenese wirksam stimuliert.

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-1 H₂O
- Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat m-Cresol
- konzentrierte Phosphorsäure
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre



Nach Anbruch kann das Arzneimittel bis zu 28 Tage lang bei Temperaturen bis zu 25 °C aufbewahrt werden. 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 aus dem Kühlschrank genommen und ohne erneute Kühlung bis zu 3 Monate bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ist das Präparat nach 3 Monaten nicht verwendet worden, muss es verworfen werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Aufbewahrung nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,75 ml Injektionslösung in einer 3 ml Patrone (Typ I Glas), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer gebördelten Aluminiumkappe mit einem schwarzen Gummeinsatz.

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“. 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 GONAL-f 450 I.E./0,75 ml (33 Mikrogramm/0,75 ml) Patrone kann nicht entnommen werden.

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E 14 9TP
Vereinigtes Königreich

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:
20. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin