

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 5,5 microgram follitropine alfa\*, overeenkomend met 75 I.E. Elke ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 75 I.E.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Uiterlijk van het poeder: witte gevriesdroogde pellet.

Uiterlijk van het oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 6,5 tot 7,5.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

De klinische onderzoeken met GONAL-f geven aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen individueel zouden moeten worden afgestemd om de follikelontwikkeling te optimaliseren en om het risico op ongewenste

ovariële hyperstimulatie te minimaliseren. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

#### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

#### *Startdosering*

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

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

#### *Dosisaanpassingen*

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

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

#### *Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

### *Dosisaanpassingen*

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

### *Volledige follikelrijping*

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

### *Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie*

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.

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

### *Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme*

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

### *Bijzondere populaties*

#### *Ouderen*

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

### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

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

### Wijze van toediening

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

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

De injectieplaats dient dagelijks te worden afgewisseld.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan
- primaire testesinsufficiëntie

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

## Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

## Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

## Ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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

#### Zwangerschapsafbreking

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

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

#### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het

optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

#### Bij behandeling van mannen

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

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

#### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

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

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.



## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

### Behandeling bij vrouwen

#### Immuunsysteemaandoeningen

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

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

#### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Behandeling bij mannen

#### Immuunsysteemaandoeningen

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

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Sucrose  
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat  
Dinatriumfosfaat-dihydraat  
Methionine  
Polysorbaat 20  
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)  
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)

#### Oplosmiddel

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Voor direct en eenmalig gebruik na opening en reconstitutie.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

GONAL-f wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor injectie. Het poeder is verpakt in 3 ml injectieflacons (type I glas) met rubberen stop (bromobutylrubber) en afneembare aluminium dop. Het 1 ml oplosmiddel voor reconstitutie wordt geleverd in 1 ml voorgevulde spuit (type I glas) met een rubberen stop.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 1, 5 of 10 injectieflacon(s) met 1, 5 of 10 voorgevulde spuit met oplosmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

GONAL-f moet voor gebruik met het oplosmiddel worden gereconstitueerd (zie rubriek “Hoe bereidt u het GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?” in de bijsluiter).

GONAL-f mag gereconstitueerd worden met lutropine-alfa oplossing en samen als een enkele injectie worden toegediend. Hiertoe wordt eerst lutropine-alfa gereconstitueerd waarna deze oplossing wordt gebruikt om het GONAL-f poeder op te lossen.

Onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening met lutropine-alfa de eigenschappen met betrekking tot de werking, houdbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van de werkzame bestanddelen niet significant wijzigt.

De gereconstitueerde oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/025  
EU/1/95/001/026  
EU/1/95/001/027

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995  
Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke multidoseringsinjectieflacon bevat 87 microgram follitropine alfa\* (overeenkomend met 1 200 I.E.), om 77 microgram te leveren (overeenkomend met 1 050 I.E.) in 0,75 ml. Elke ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 600 I.E.

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

### Hulpstof met bekend effect:

De gereconstitueerde oplossing bevat 9,45 mg benzylalcohol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Uiterlijk van het poeder: witte gevriesdroogde pellet.

Uiterlijk van het oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 6,5 tot 7,5.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

## Dosering

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

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

De volgende tabel vermeldt het volume dat moet worden toegediend om de voorgeschreven dosis te kunnen leveren:

| <b>Dosis (I.E.)</b> | <b>Volume dat moet worden geïnjecteerd (ml)</b> |
|---------------------|---|
| 75                  | 0,13  |
| 150                 | 0,25  |
| 225                 | 0,38  |
| 300                 | 0,50  |
| 375                 | 0,63  |
| 450                 | 0,75  |

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

### *Startdosering*

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

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

### *Dosisaanpassingen*

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

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

### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

*Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

*Dosisaanpassingen*

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

*Volledige follikelrijping*

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

*Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie*

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.



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

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

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

#### Bijzondere populaties

##### Ouderen

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

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

##### Pediatrische patiënten

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

#### Wijze van toediening

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

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

Aangezien GONAL-f multidosering bedoeld is voor meervoudige injecties, dienen er duidelijke instructies aan de patiënten gegeven te worden om verkeerd gebruik van de multidoseringspresentatie te voorkomen.

Omdat benzylalcohol een lokale reactie kan veroorzaken mag niet dezelfde injectieplaats op achtereenvolgende dagen worden gebruikt.

Afzonderlijke gereconstitueerde injectieflacons zijn uitsluitend voor gebruik bij één patiënt bedoeld.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermusculen die zwangerschap in de weg staan

- primaire testesinsufficiëntie

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

##### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

##### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

##### Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

##### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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

### Zwangerschapsafbreking

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

### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

### Congenitale afwijkingen

Het voorkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

### Bij behandeling van mannen

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

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

### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Oplosmiddel dat benzylalcohol bevat.

Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel bevat dit middel 1,23 mg benzylalcohol in elke dosis van 75 I.E., overeenkomend met 9,45 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

### Gevoeligheid voor latex

De naaldbescherming van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel voor reconstitutie bevat latex (natuurlijk droog rubber), wat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Er is een presentatie (GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie) zonder benzylalcohol en latex beschikbaar in geval van overgevoeligheid voor deze hulpstoffen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap, zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van GONAL-f uit te sluiten.

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequenteterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

## Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

De toedieningsvorm gereconstitueerd met 0,9% benzylalcohol en 0,9% benzylalcohol alleen resulteerde bij konijnen, na eenmalige subcutane injectie, in een lichte hemorragie en subacute ontsteking. Na een eenmalige intramusculaire injectie werden lichte ontsteking en degeneratieve veranderingen gezien.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Sucrose  
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat  
Dinatriumfosfaat-dihydraat  
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)  
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)



## Oplosmiddel

Water voor injecties  
Benzylalcohol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

De gereconstitueerde oplossing is 28 dagen houdbaar bij of beneden 25°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voorafgaand aan de reconstitutie: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie: Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

GONAL-f wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor injectie. Het poeder is verpakt in 3 ml injectieflacons (type I glas) met rubberen stop (bromobutylrubber) en afneembare aluminium dop. Het oplosmiddel voor reconstitutie is verpakt in 2 ml voorgevulde spuit (type I glas) met een rubberen stop. Spuiten voor toediening, gemaakt van polypropyleen en voorzien van een vaste naald van roestvrij staal, worden eveneens meegeleverd.

Het geneesmiddel wordt geleverd in een verpakking van 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor reconstitutie en 15 wegwerpspuiten voor toediening met een schaal in FSH-eenheden.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder dient voor gebruik met de 2 ml bijgeleverde oplosmiddel worden opgelost.

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder dient niet te worden gereconstitueerd met andere GONAL-f verpakkingen.

De voorgevulde spuit met oplosmiddel dient alleen voor reconstitutie gebruikt te worden en dient daarna te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Spuiten met een schaal in FSH-eenheden worden in de GONAL-f multidoseringsverpakking meegeleverd. In plaats van deze spuiten kan een 1 ml spuit, met een ml schaal en een vaste naald voor subcutane toediening gebruikt worden (zie rubriek "Hoe bereidt u het GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?" in de bijsluiter).

De gereconstitueerde oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/021

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995  
Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke multidoseringsinjectieflacon bevat 44 microgram follitropine alfa\* (overeenkomend met 600 I.E.), om 33 microgram te leveren (overeenkomend met 450 I.E.) in 0,75 ml. Elke ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 600 I.E.

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

### Hulpstof met bekend effect:

De gereconstitueerde oplossing bevat 9,45 mg benzylalcohol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Uiterlijk van het poeder: witte gevriesdroogde pellet.

Uiterlijk van het oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 6,5 tot 7,5.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

## Dosering

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

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

De volgende tabel vermeldt het volume dat moet worden toegediend om de voorgeschreven dosis te kunnen leveren:

| <b>Dosis (I.E.)</b> | <b>Volume dat moet worden geïnjecteerd (ml)</b> |
|---------------------|---|
| 75                  | 0,13  |
| 150                 | 0,25  |
| 225                 | 0,38  |
| 300                 | 0,50  |
| 375                 | 0,63  |
| 450                 | 0,75  |

### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

### *Startdosering*

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

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

### *Dosisaanpassingen*

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

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

### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

*Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

*Dosisaanpassingen*

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

*Volledige follikelrijping*

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

Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.

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

#### Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme

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

#### Bijzondere populaties

##### Ouderen

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

##### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

##### Pediatrische patiënten

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

#### Wijze van toediening

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

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

Aangezien GONAL-f multidosering bedoeld is voor meervoudige injecties, dienen er duidelijke instructies aan de patiënten gegeven te worden om verkeerd gebruik van de multidoseringspresentatie te voorkomen.

Omdat benzylalcohol een lokale reactie kan veroorzaken mag niet dezelfde injectieplaats op achtereenvolgende dagen worden gebruikt.

Afzonderlijke gereconstitueerde injectieflacons zijn uitsluitend voor gebruik bij één patiënt bedoeld.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermusculen die zwangerschap in de weg staan

- primaire testesinsufficiëntie

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

##### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

##### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

##### Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

##### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroïdenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardiinfarct.

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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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



### Zwangerschapsafbreking

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

### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

### Bij behandeling van mannen

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

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

### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Oplosmiddel dat benzylalcohol bevat.

Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel bevat dit middel 1,23 mg benzylalcohol in elke dosis van 75 I.E., overeenkomend met 9,45 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

### Gevoeligheid voor latex

De naaldbescherming van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel voor reconstitutie bevat latex (natuurlijk droog rubber), wat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Er is een presentatie (GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie) zonder benzylalcohol en latex beschikbaar in geval van overgevoeligheid voor deze hulpstoffen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

In dierstudies is geen teratogeen effect waargenomen (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap, zijn er onvoldoende klinische gegevens om een teratogeen effect van GONAL-f uit te sluiten.

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequenteterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

## Behandeling bij vrouwen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4)

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

## Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

De toedieningsvorm gereconstitueerd met 0,9% benzylalcohol en 0,9% benzylalcohol alleen resulteerde bij konijnen, na eenmalige subcutane injectie, in een lichte hemorragie en subacute ontsteking. Na een eenmalige intramusculaire injectie werden lichte ontsteking en degeneratieve veranderingen gezien.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Sucrose  
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat  
Dinatriumfosfaat-dihydraat  
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-stelling)  
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)

## Oplosmiddel

Water voor injecties  
Benzylalcohol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

De gereconstitueerde oplossing is 28 dagen houdbaar bij of beneden 25°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voorafgaand aan de reconstitutie: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie: Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

GONAL-f wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor injectie. Het poeder is verpakt in 3 ml injectieflacons (type I glas) met rubberen stop (bromobutylrubber) en afneembare aluminium dop. Het oplosmiddel voor reconstitutie is verpakt in 1 ml voorgevulde spuit (type I glas) met een rubberen stop. Spuiten voor toediening, gemaakt van polypropyleen en voorzien van een vaste naald van roestvrij staal, worden eveneens meegeleverd.

Het geneesmiddel wordt geleverd in een verpakking van 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor reconstitutie en 6 wegwerpspuiten voor toediening met een schaal in FSH-eenheden.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder moet voor gebruik met de 1 ml bijgeleverde oplosmiddel worden opgelost.

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder mag niet worden gereconstitueerd met andere GONAL-f verpakkingen.

De voorgevulde spuit met oplosmiddel mag alleen voor reconstitutie gebruikt worden en dient daarna te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Spuiten met een schaal in FSH-eenheden worden in de GONAL-f multidoseringsverpakking meegeleverd. In plaats van deze spuiten kan een 1 ml spuit, met een ml schaal en een vaste naald voor subcutane toediening gebruikt worden (zie rubriek "Hoe bereidt u het GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?" in de bijsluiters).

De gereconstitueerde oplossing mag niet toegediend worden indien die deeltjes bevat of niet helder is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995  
Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 150 I.E. (overeenkomend met 11 microgram) follitropine alfa\* in 0,24 ml oplossing.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

De klinische onderzoeken met GONAL-f geven aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen individueel zouden moeten



worden afgestemd om de follikelontwikkeling te optimaliseren en om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

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

#### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

#### *Startdosering*

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

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

#### *Dosisaanpassingen*

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

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

#### *Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogeensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

#### *Dosisaanpassingen*

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

#### *Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie*

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.

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

#### *Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme*

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

## Bijzondere populaties

### Ouderen

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

### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

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

## Wijze van toediening

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

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

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan
- primaire testesinsufficiëntie

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroidenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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

#### Zwangerschapsafbreking

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

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

### Bij behandeling van mannen

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

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

### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandeling bij vrouwen

###### Immuunsysteemaandoeningen

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

###### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

###### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

###### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

###### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

###### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4).

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

###### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van



r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,24 ml oplossing voor injectie in een patroon van 3 ml (type I glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimp dop met zwarte rubberen inleg.

Een verpakking met 1 voorgevulde pen en 4 naalden die voor toediening met de pen gebruikt worden.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de “Gebruiksaanwijzing”.

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

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

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

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte naalden onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/036

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995

Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 300 I.E. (overeenkomend met 22 microgram) follitropine alfa\* in 0,48 ml oplossing.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

De klinische onderzoeken met GONAL-f geven aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen individueel zouden moeten

worden afgestemd om de follikelontwikkeling te optimaliseren en om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

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

#### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

#### *Startdosering*

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

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

#### *Dosisaanpassingen*

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

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

#### *Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogeensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

#### *Dosisaanpassingen*

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

#### *Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie*

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.

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

#### *Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme*

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

## Bijzondere populaties

### Ouderen

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

### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

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

## Wijze van toediening

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

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

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan
- primaire testesinsufficiëntie

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroidenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.



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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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

#### Zwangerschapsafbreking

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

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

### Bij behandeling van mannen

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

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

### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandeling bij vrouwen

###### Immuunsysteemaandoeningen

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

###### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

###### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

###### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

###### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

###### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4).

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

###### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van

r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,48 ml oplossing voor injectie in een patroon van 3 ml (type I glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimp dop met zwarte rubberen inleg.

Een verpakking met 1 voorgevulde pen en 8 naalden die voor toediening met de pen gebruikt worden.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de “Gebruiksaanwijzing”.

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

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

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

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte naalden onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/033

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995

Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

De klinische onderzoeken met GONAL-f geven aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen individueel zouden moeten



worden afgestemd om de follikelontwikkeling te optimaliseren en om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

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

#### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

#### *Startdosering*

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

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

#### *Dosisaanpassingen*

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

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

#### *Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

#### *Dosisaanpassingen*

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

#### *Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie*

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.

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

#### *Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme*

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

## Bijzondere populaties

### Ouderen

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

### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

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

## Wijze van toediening

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

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

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan
- primaire testesinsufficiëntie

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroidenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.

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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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

#### Zwangerschapsafbreking

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

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

### Bij behandeling van mannen

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

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

### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandeling bij vrouwen

###### Immuunsysteemaandoeningen

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

###### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

###### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

###### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

###### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

###### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4).

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

###### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van



r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de “Gebruiksaanwijzing”.

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

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

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

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

Gooi de gebruikte naalden onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/034

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995

Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 900 I.E. (overeenkomend met 66 microgram) follitropine alfa\* in 1,44 ml oplossing.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Bij volwassen vrouwen

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

#### Bij volwassen mannen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

De klinische onderzoeken met GONAL-f geven aan dat de dagelijkse doseringen, toedieningsschema's en de procedures om de behandeling te volgen individueel zouden moeten

worden afgestemd om de follikelontwikkeling te optimaliseren en om het risico op ongewenste ovariële hyperstimulatie te minimaliseren. Geadviseerd wordt de aanbevolen startdoseringen zoals hieronder aangegeven te volgen.

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

#### Vrouwen met anovulatie (inclusief polycysteus-ovariumsyndroom)

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

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

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

#### *Startdosering*

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

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

#### *Dosisaanpassingen*

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

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

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

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

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

#### *Startdosering*

Indien een lage ovariële respons wordt verwacht, kan de startdosering stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag. Omgekeerd kan de startdosering worden verlaagd tot minder dan 150 I.E. indien een excessieve ovariële respons wordt verwacht.

De respons van de patiënt moet nog steeds nauwlettend worden gecontroleerd door de grootte en het aantal van de follikels te bepalen door middel van echografie en/of oestrogensecretie totdat een adequate follikelontwikkeling is bereikt.

GONAL-f kan alleen worden gegeven, of in combinatie met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist ter voorkoming van premature luteïnisatie.

#### *Dosisaanpassingen*

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

#### *Volledige follikelrijping*

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

#### *Vrouwen met ernstige LH- en FSH-deficiëntie*

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

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

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

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

Ondersteuning in de luteale fase kan overwogen worden aangezien gebrek aan stoffen met luteotrope werking (LH/hCG) na ovulatie kunnen resulteren in een vroegtijdig ten gronde gaan van het corpus luteum.

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

#### *Mannen met hypogonadotroop hypogonadisme*

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

## Bijzondere populaties

### Ouderen

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

### Nier- of leverfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

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

## Wijze van toediening

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

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

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

GONAL-f mag niet worden toegediend in gevallen waarin geen effect kan worden verwacht, zoals:

- primaire ovariuminsufficiëntie
- misvormingen van de geslachtsorganen die zwangerschap onmogelijk maken
- baarmoedermyomen die zwangerschap in de weg staan
- primaire testesinsufficiëntie

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Algemene aanbevelingen

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

Behandeling met gonadotropine vereist een zekere beschikbaarheid van artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, evenals de gepaste faciliteiten voor opvolging van patiënten. Veilig en doeltreffend gebruik van GONAL-f bij vrouwen vereist het volgen van de ovariële respons door middel van echografie, alleen of liefst in combinatie met regelmatige bepalingen van oestradiolspiegels in serum. Er bestaat een zekere mate van inter-patiënt variabiliteit voor wat betreft de respons op FSH toediening, met weinig respons op FSH in sommige patiënten en een overmatige respons bij anderen. Zowel bij mannen als vrouwen dient de laagste effectieve dosis, in verhouding tot het behandelingsdoel, te worden gebruikt.

### Porfyrie

Patiënten met porfyrie of met een familiale geschiedenis met porfyrie dienen nauw gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met GONAL-f. Achteruitgang of een eerste verschijnsel van deze aandoening kan beëindiging van de behandeling vereisen.

### Bij behandeling van vrouwen

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

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

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

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

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Een bepaalde mate van ovariumvergroting is een te verwachten effect van gecontroleerde ovariële stimulatie. Het wordt vaker gezien bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom en wordt doorgaans minder zonder behandeling.

Anders dan bij ongecompliceerde ovariële vergroting, is OHSS een aandoening die zich kan manifesteren in toenemende mate van ernst. Het omvat uitgesproken ovariële vergroting, hoge geslachtssteroidenspiegels, en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan leiden tot een ophoping van vocht in peritoneale, pleurale, en zelden, in pericardiale holten.

De volgende symptomatologie kan vóórkomen in ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opzetting van de buik, ernstige ovariële vergroting, gewichtstoename, dyspneu, oligurie en gastrointestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Klinisch onderzoek kan hypovolemie aantonen, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen, ascites, hemoperitoneum, pleurale vochtuitstortingen, hydrothorax of acuut longlijden. Zeer zelden kan ernstige OHSS gecompliceerd worden door gedraaide eileiders of trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, ischemische beroerte of myocardinfarct.



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

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

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

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

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

#### Meerlingzwangerschap

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

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

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

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

#### Zwangerschapsafbreking

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

#### Extra-uteriene zwangerschap

Vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen ter hoogte van de eileiders, hebben een verhoogd risico op extra-uteriene zwangerschap, ongeacht of de zwangerschap natuurlijk tot stand kwam of na vruchtbaarheidsbehandeling. Het optreden van extra-uteriene zwangerschap na ART bleek vaker voor te komen dan bij de algemene bevolking.

#### Tumoren van het voortplantingssysteem

Er zijn gevallen gerapporteerd van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren van de ovaria of andere delen van het voortplantingssysteem, bij vrouwen die veelvuldige behandelingen kregen voor onvruchtbaarheid. Het is nog niet duidelijk of behandeling met gonadotropinen het risico voor dit soort tumoren verhoogt bij onvruchtbare vrouwen.

### Congenitale afwijkingen

Het vóórkomen van congenitale afwijkingen na ART kan iets hoger zijn dan na gewone conceptie. Men veronderstelt dat dit komt door verschillen in de eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en meerlingzwangerschappen.

### Trombo-embolische voorvallen

Bij vrouwen met recente of nog aanwezige trombo-embolische aandoeningen of bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor het ontstaan van trombo-embolische voorvallen, zoals een eigen of familiegeschiedenis, kan bij behandeling met gonadotropinen het risico van het verergeren of het optreden van dergelijke voorvallen verder toenemen. Bij deze vrouwen dient een afweging te worden gemaakt van de voordelen van gonadotropinebehandeling en de nadelen daarvan. Het dient echter te worden opgemerkt dat zowel zwangerschap zelf als OHSS ook een toename van het risico van trombo-embolische voorvallen met zich meebrengen.

### Bij behandeling van mannen

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

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

### Natriumgehalte

Gonal-f bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

GONAL-f heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, ovariumcysten en reacties op de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, hematoom, zwelling en/of irritatie op de injectieplaats).

Licht of matig ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Ernstig OHSS komt soms voor (zie rubriek 4.4).

Trombo-embolie kan zeer zelden optreden (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandeling bij vrouwen

###### Immuunsysteemaandoeningen

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

###### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

###### Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Trombo-embolie (zowel in verband met als afzonderlijk van OHSS)

###### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

###### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, opgezette buik, buikklachten, misselijkheid, braken, diarree

###### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumcysten

Vaak: Mild tot matig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie)

Soms: Ernstig OHSS (met inbegrip van bijbehorende symptomatologie) (zie rubriek 4.4).

Zelden: Complicatie van ernstig OHSS

###### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

## Behandeling bij mannen

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie of verergering van astma

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Acne

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecomastie, varicocele

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De inhibine- en oestradiol (E2)-spiegels nemen toe na toediening van r-hFSH, wat de follikelontwikkeling induceert. De stijging van de serumspiegel van inhibine verloopt snel en kan al op de derde dag na toediening van r-hFSH worden waargenomen, terwijl de E2-spiegel daarvoor meer tijd nodig heeft en een stijging pas vanaf de vierde dag van de behandeling wordt waargenomen. Het totale follikelvolumen begint toe te nemen na ongeveer 4 tot 5 dagen van dagelijkse toediening van

r-hFSH en het maximale effect wordt bereikt na ongeveer 10 dagen na de start van de r-hFSH-toediening, afhankelijk van de respons van de patiënt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij vrouwen

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

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

Bij ART resulteerde GONAL-f met een lagere totale dosis en kortere behandelperiode dan urinair FSH in een hoger aantal gewonnen oöcyten, vergeleken met urinair FSH.

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

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt follitropine alfa verdeeld over de extracellulaire vloeistof met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het wordt geëlimineerd met een eindhalfwaardetijd van 14 tot 17 uur. Het *steady-state* verdelingsvolume ligt in het bereik van 9 tot 11 l.

Na subcutane toediening is de absolute biologische beschikbaarheid 66% en ligt de schijnbare terminale halfwaardetijd in het bereik van 24 tot 59 uur. Dosisproportionaliteit na subcutane toediening werd aangetoond tot 900 I.E. Na herhaalde toediening van follitropine alfa wordt binnen 3 tot 4 dagen een drievoudige *steady-state* concentratie bereikt.

#### Eliminatie

Totale klaring is 0,6 l/uur en ongeveer 12% van de follitropine alfa dosis wordt uitgescheiden in de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit, aanvullend op wat al eerder is gemeld in andere rubrieken van deze SmPC.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities tijdens gebruik, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1,44 ml oplossing voor injectie in een patroon van 3 ml (type I glas), met een plunjerstop (halobutylrubber) en een aluminium krimp dop met zwarte rubberen inleg.

Een verpakking met 1 voorgevulde pen en 20 naalden die voor toediening met de pen gebruikt worden.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie de “Gebruiksaanwijzing”.

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

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

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

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is niet zodanig ontworpen dat de patroon verwijderd kan worden.

Gooi de gebruikte naalden onmiddellijk weg na de injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/035

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 1995

Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Merck Serono S.A.  
Succursale d'Aubonne  
Zone Industrielle de l'Ouriettaz  
1170 Aubonne  
Zwitserland

of

Merck S.L.  
C/Batanes 1  
28760 Tres Cantos (Madrid)  
Spanje

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)  
70026 Modugno (BA)  
Italië

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 75 I.E., DOOS MET 1, 5, 10 INJECTIEFLACONS EN 1, 5, 10 VOORGEVULDE SPUITEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Follitropine alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 5,5 microgram follitropine alfa, overeenkomend met 75 I.E. Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 75 I.E.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, methionine, polysorbaat 20, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling) en natriumhydroxide (voor pH-stelling).  
Oplosmiddel voor oplossing voor injectie: water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie.  
1 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel.

5 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.  
5 voorgevulde spuiten met 1 ml oplosmiddel.

10 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.  
10 voorgevulde spuiten met 1 ml oplosmiddel.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Ongebruikte oplossing weggooien.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/025 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel

EU/1/95/001/026 5 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie  
5 voorgevulde spuiten met oplosmiddel

EU/1/95/001/027 10 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie  
10 voorgevulde spuiten met oplosmiddel

**13. PARTIJNUMMER**

Lot  
Lot oplosmiddel

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 75 i.e.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 75 I.E., ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GONAL-f 75 I.E. poeder voor oplossing voor injectie  
Follitropine alfa  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

75 I.E.

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-F 75 I.E., ETIKET VOORGEVULDE SPIJT OPLOSMIDDEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor poeder voor oplossing voor injectie voor GONAL-f  
Water voor injecties

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml/voorgevulde spuit

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, DOOS MET 1 injectieflacon en 1 voorgevulde spuit**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Follitropine alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke multidoseringsinjectieflacon bevat 87 microgram follitropine alfa, overeenkomend met 1 200 I.E.  
Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 600 I.E.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling) en natriumhydroxide (voor pH-stelling).  
Oplosmiddel voor oplossing voor injectie: water voor injecties, benzylalcohol 0,9%.  
De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat latex.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie.  
1 voorgevulde spuit met 2 ml oplosmiddel.  
15 wegwerpspuiten voor toediening, met schaal in FSH-eenheden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor meervoudige injecties.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De bijgevoegde voorgevulde spuit met oplosmiddel dient alleen voor reconstitutie gebruikt te worden.  
De gereconstitueerde inhoud mag slechts voor een enkele patiënt worden gebruikt.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Voorafgaand aan reconstitutie: bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie: bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi alle ongebruikte oplossing weg na 28 dagen.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/021 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel  
15 wegwerpspuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot  
Lot oplosmiddel

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 1050 i.e.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder voor oplossing voor injectie  
Follitropine alfa  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. DATUM VAN RECONSTITUTIE**

Datum:

**5. PARTIJNUMMER**

Lot

**6. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1.200 I.E./injectieflacon

**7. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, ETIKET VOORGEVULDE SPIJT OPLOSMIDDEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor gebruik met GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml  
Water voor injecties, benzylalcohol 0,9%

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 ml/voorgevulde spuit

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, DOOS MET 1 INJECTIEFLACON EN 1 VOORGEVULDE SPUIT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Follitropine alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke multidoseringsinjectieflacon bevat 44 microgram follitropine alfa, overeenkomend met 600 I.E.  
Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 600 I.E.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling) en natriumhydroxide (voor pH-stelling).  
Oplosmiddel voor oplossing voor injectie: water voor injecties, benzylalcohol 0,9%.  
De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat latex.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie.  
1 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel.  
6 wegwerpspuiten voor toediening, met schaal in FSH-eenheden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor meervoudige injecties.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De bijgevoegde voorgevulde spuit met oplosmiddel dient alleen voor reconstitutie gebruikt te worden.  
De gereconstitueerde inhoud mag slechts voor een enkele patiënt worden gebruikt.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Voorafgaand aan reconstitutie: bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie: bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi alle ongebruikte oplossing weg na 28 dagen.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/031 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel  
6 wegwerpspuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot  
Lot oplosmiddel

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 450 i.e.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk



**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder voor oplossing voor injectie  
Follitropine alfa  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. DATUM VAN RECONSTITUTIE**

Datum:

**5. PARTIJNUMMER**

Lot

**6. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

600 I.E./injectieflacon

**7. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, ETIKET VOORGEVULDE SPIJT OPLOSMIDDEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor gebruik met GONAL-f 450 I.E./0,75 ml  
Water voor injecties, benzylalcohol 0,9%

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml/voorgevulde spuit

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 150 I.E./0,24 ML PEN, DOOS MET 1 VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 150 I.E. (overeenkomend met 11 microgram) follitropine alfa in 0,24 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling), natriumhydroxide (voor pH-stelling) en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.  
1 voorgevulde multidoseringspen  
4 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.  
Vóór opening en binnen de houdbaarheidstermijn mag het geneesmiddel buiten de koelkast worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden. Het dient daarna te worden weggegooid.  
Eenmaal geopend dient het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/036 oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
4 naalden

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 150 i.e./0,24 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

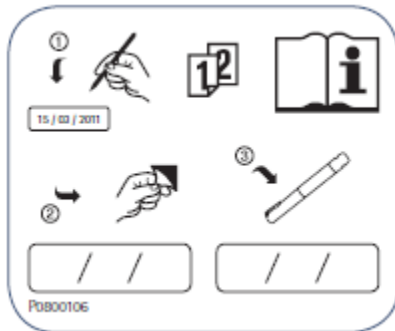
**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 150 I.E./0,24 ml PEN, STICKER**

*Er zal een sticker worden meegeleverd waarop de patiënt de eerste dag van gebruik kan noteren.*



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 150 I.E./0,24 ML PEN, ETIKET PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Houdbaarheid na het eerste gebruik: 28 dagen

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

150 I.E./0,24 ml

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 300 I.E./0,48 ML PEN, DOOS MET 1 VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 300 I.E. (overeenkomend met 22 microgram) follitropine alfa in 0,48 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling), natriumhydroxide (voor pH-stelling) en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.  
1 voorgevulde multidoseringspen  
8 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.  
Vóór opening en binnen de houdbaarheidstermijn mag het geneesmiddel buiten de koelkast worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden. Het dient daarna te worden weggegooid.  
Eenmaal geopend dient het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/033 oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
8 naalden

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 300 i.e./0,48 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

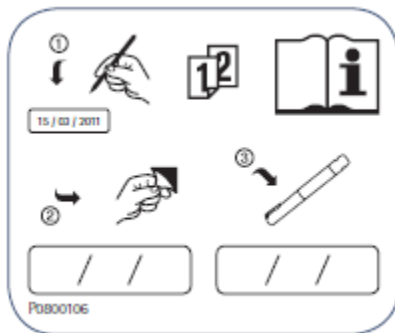
**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 300 I.E./0,48 ml PEN, STICKER**

*Er zal een sticker worden meegeleverd waarop de patiënt de eerste dag van gebruik kan noteren.*



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 300 I.E./0,48 ML PEN, ETIKET PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Houdbaarheid na het eerste gebruik: 28 dagen

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

300 I.E./0,48 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 450 I.E./0,72 ML, DOOS MET 1 VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling), natriumhydroxide (voor pH-stelling) en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.  
1 voorgevulde multidoseringspen  
12 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.  
Vóór opening en binnen de houdbaarheidstermijn mag het geneesmiddel buiten de koelkast worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden. Het dient daarna te worden weggegooid.  
Eenmaal geopend dient het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/034 oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
12 naalden

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 450 i.e./0,72 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

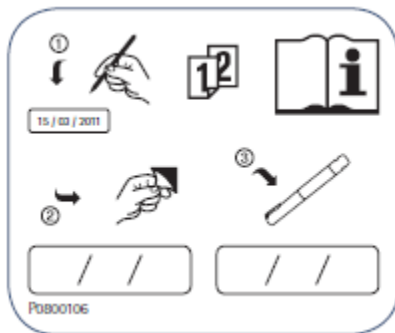
PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 450 I.E./0,72 ML PEN, STICKER**

*Er zal een sticker worden meegeleverd waarop de patiënt de eerste dag van gebruik kan noteren.*



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 450 I.E./0,72 ML PEN, ETIKET PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

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

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Houdbaarheid na het eerste gebruik: 28 dagen

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

450 I.E./0,72 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 900 I.E./1,44 ML PEN, DOOS MET 1 VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde multidoseringspen bevat 900 I.E. (overeenkomend met 66 microgram) follitropine alfa in 1,44 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, geconcentreerd fosforzuur (voor pH-stelling), natriumhydroxide (voor pH-stelling) en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.  
1 voorgevulde multidoseringspen  
20 injectienaalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.  
Vóór opening en binnen de houdbaarheidstermijn mag het geneesmiddel buiten de koelkast worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden. Het dient daarna te worden weggegooid.  
Eenmaal geopend dient het geneesmiddel gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/95/001/035 oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
20 naalden

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

gonal-f 900 i.e./1,44 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

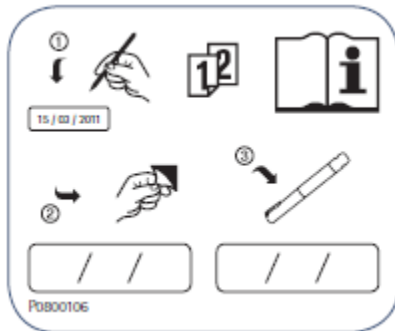
**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 900 I.E./1,44 ML PEN, STICKER**

*Er zal een sticker worden meegeleverd waarop de patiënt de eerste dag van gebruik kan noteren.*



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GONAL-f 900 I.E./1,44 ML PEN, ETIKET PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Houdbaarheid na het eerste gebruik: 28 dagen

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

900 I.E./1,44 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Follitropine alfa**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Hoe bereidt u GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe bewaart u het?

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit middel**

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f moet injecteren voordat u zichzelf een injectie kunt toedienen.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de instructies 'Hoe bereidt u het GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?' aan het eind van deze bijsluiter.

#### **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.).

#### **Vrouwen**

##### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.**

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

##### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en

op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)").

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in

de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).

- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij “Bloedstolselproblemen”).

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Dit geneesmiddel moet direct na bereiding worden toegediend.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

GONAL-f mag niet worden toegediend als mengsel met andere geneesmiddelen in dezelfde injectie, behalve lutropine alfa. Studies hebben aangetoond dat deze twee geneesmiddelen kunnen worden gemengd en samen geïnjecteerd, zonder enig negatief effect op de twee producten.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke injectieflacon bevat 5,5 microgram follitropine alfa.
- Na bereiding van de uiteindelijke oplossing voor injectie zit er 75 I.E. (5,5 microgram) follitropine alfa in elke milliliter oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, methionine, polysorbaat 20, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling.
- Het oplosmiddel is water voor injecties.

### **Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- GONAL-f wordt gepresenteerd als poeder en oplosmiddel, die worden gebruikt voor de bereiding van een oplossing voor injectie.
- Het poeder is een witte pellet in een glazen injectieflacon
- Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof in voorgevulde spuiten met elk 1 ml.
- GONAL-f wordt geleverd in verpakkingen van 1, 5 of 10 injectieflacons met het bijbehorende aantal voorgevulde spuiten met oplosmiddel. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

### **Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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



## HOE BEREIDT U HET GONAL-f POEDER EN OPLOSMIDDEL EN HOE GEBRUIKT U HET?

- In dit gedeelte kunt u zien hoe u uw GONAL-f poeder en oplosmiddel moet bereiden en gebruiken.
- Lees voordat u begint met de bereiding deze instructies eerst helemaal tot het eind door.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

### 1. Was uw handen en zoek een schoon oppervlak

- Het is belangrijk dat uw handen en de benodigde materialen zo schoon mogelijk zijn.
- Een goede plaats is een schone tafel of keukenblad.

### 2. Verzamel alle spullen die u nodig heeft en leg ze klaar:

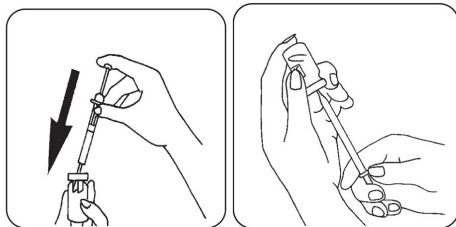
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel (de heldere vloeistof)
- 1 injectieflacon met GONAL-f (het witte poeder)
- 1 injectienaald voor bereiding
- 1 dunne naald voor injectie onder de huid

Niet in de verpakking meegeleverd:

- 2 alcoholdoekjes
- 1 container voor scherp materiaal

### 3. De oplossing bereiden

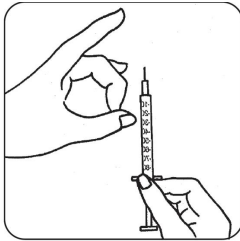
- Verwijder de beschermdopjes van de injectieflacon met poeder en van de voorgevulde spuit.
- Bevestig de naald voor de bereiding aan de voorgevulde spuit, steek hem in de injectieflacon met poeder en spuit langzaam al het oplosmiddel in de injectieflacon. Zwenk zachtjes rond zonder de spuit te verwijderen. Niet schudden.
- Controleer of de ontstane oplossing helder is en geen deeltjes bevat.
- Draai de injectieflacon ondersteboven en zuig daarna de vloeistof weer langzaam op in de spuit door de zuiger uit te trekken.
- Trek de spuit uit de injectieflacon en zet hem voorzichtig neer. Raak de naald niet aan en zorg dat de naald geen enkel oppervlak raakt.



(Indien u volgens voorschrift meer dan één injectieflacon GONAL-f moet gebruiken, spuit dan de oplossing van de eerste injectieflacon GONAL-f in een nieuwe injectieflacon met poeder, totdat u het gewenste aantal injectieflacons met poeder heeft opgelost in de oplossing. Als u lutropine alfa voorgeschreven heeft gekregen samen met GONAL-f kunt u de twee medicijnen ook mengen in plaats van ze afzonderlijk in te spuiten. Nadat u het lutropine alfa poeder heeft opgelost zuigt u de oplossing terug in de spuit en spuit dit dan in de injectieflacon met GONAL-f. Als het poeder is opgelost zuigt u de oplossing weer op in de spuit. Controleer, zoals reeds eerder gedaan, of er zich geen deeltjes in bevinden en gebruik de oplossing niet als deze niet helder is. Maximaal 3 injectieflacons met poeder mogen worden opgelost in 1 ml oplosmiddel.)

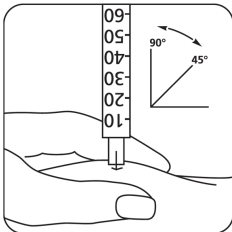
#### 4. De injectiespuit klaarmaken voor de injectie

- Vervang de naald door het dunne inspuitnaaldje.
- Luchtbelletjes verwijderen: als u luchtbelletjes in de spuit ziet, houdt u de spuit rechtop met het naaldje naar boven gericht en tikt u voorzichtig tegen de spuit totdat alle lucht bovenin is verzameld. Druk de zuiger omhoog totdat alle luchtbelletjes zijn verwijderd.



#### 5. De dosis injecteren

- Spuit de oplossing onmiddellijk in. Uw arts of verpleegkundige heeft u al geadviseerd over de plek waar u moet spuiten (bijv. buik, voorzijde van dij). Kies, om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, elke dag een andere injectieplaats.
- Reinig de huid van de uitgekozen plek met een alcoholdoekje met een cirkelvormige beweging.
- Pak de huid stevig tussen de vingers beet en prik de naald onder een hoek van 45° tot 90° in de opgetrokken huidplooi.
- Spuit in onder de huid door de zuiger rustig in te duwen, zoals u is uitgelegd. Let erop dat u niet in een ader spuit. Neem er zoveel tijd voor als nodig is om alle vloeistof in te spuiten.
- Trek nu direct de naald terug en reinig de huid met een alcoholdoekje met een cirkelvormige beweging.



#### 6. Na de injectie

Weggoien van alle gebruikte voorwerpen: Gooi na de injectie onmiddellijk alle naalden en lege glazen injectieflacons veilig weg, bij voorkeur in de container voor scherp materiaal. Enige ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Follitropine alfa**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Hoe bereidt u GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe bewaart u het?

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium, benzylalcohol en latex**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Na bereiding met het meegeleverde oplosmiddel bevat dit middel 1,23 mg benzylalcohol in elke dosis van 75 I.E., overeenkomend met 9,45 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

De naaldbescherming van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel voor reconstitutie bevat latex (natuurlijk droog rubber), wat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Er is een presentatie (GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie) zonder benzylalcohol en latex beschikbaar indien u allergisch bent voor deze ingrediënten.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit middel**

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De bereide oplossing kan worden gebruikt voor meerdere injecties.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f moet injecteren voordat u zichzelf een injectie kunt toedienen.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de instructies 'Hoe bereidt u het GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?' aan het eind van deze bijsluiter.

#### **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.), wat overeenkomt met de gradering op de in de verpakking meegeleverde spuiten voor toediening.

Als u een andere spuit gebruikt, waarop milliliter (ml) wordt weergegeven in plaats van I.E., kunt u de juiste hoeveelheid voor injectie in ml in de volgende tabel nemen:

| Dosis die moet worden geïnjecteerd (I.E.) | Volume dat moet worden geïnjecteerd (ml) |
|---|--|
| 75  | 0,13                                     |
| 150                                       | 0,25                                     |
| 225                                       | 0,38                                     |
| 300                                       | 0,50                                     |
| 375                                       | 0,63                                     |
| 450                                       | 0,75                                     |

#### **Vrouwen**

##### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.**

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.

- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

#### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

#### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

#### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)").

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).
- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij "Bloedstolselproblemen").

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeditstorting, zwelling en/of irritatie



Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacon of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voorafgaand aan reconstitutie: bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Als de oplossing eenmaal is bereid, kan hij maximaal 28 dagen worden bewaard.

- Schrijf de datum van de dag dat u de oplossing heeft bereid op de injectieflacon van GONAL-f.
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.
- Gebruik geen oplossing GONAL-f die langer dan 28 dagen in de injectieflacon heeft gezeten.

Na afloop van de behandeling moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd in dezelfde injectie.

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml poeder mag niet worden gemengd met andere GONAL-f verpakkingen in dezelfde injectieflacon of spuit.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke injectieflacon bevat 1 200 I.E. follitropine alfa.
- Na reconstitutie zit er 1 050 I.E. (77 microgram) follitropine alfa in 1,75 ml oplossing, dat wil zeggen dat er 600 I.E. (44 microgram) in elke milliliter oplossing zit.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling.
- Het oplosmiddel bevat water voor injecties en benzylalcohol.

### **Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- GONAL-f wordt gepresenteerd als poeder en oplosmiddel, die worden gebruikt voor de bereiding van een oplossing voor injectie.
- Het poeder is een witte pellet in een glazen multidoseringsinjectieflacon.
- Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof in een voorgevulde spuit met 2 ml.
- GONAL-f wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon poeder met 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel en 15 wegwerpspuiten voor toediening, met schaal in internationale eenheden (I.E. FSH).

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

### **Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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

## HOE BEREIDT U HET GONAL-f POEDER EN OPLOSMIDDEL EN HOE GEBRUIKT U HET?

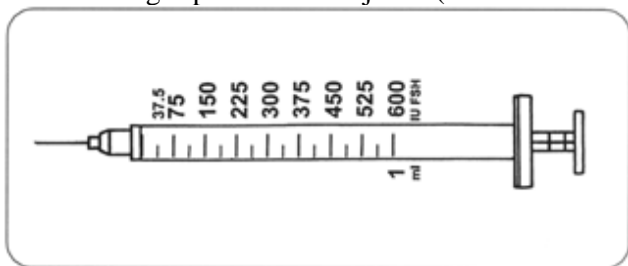
- In dit gedeelte kunt u zien hoe u uw GONAL-f poeder en oplosmiddel moet bereiden en gebruiken.
- Lees voordat u begint met de bereiding deze instructies eerst helemaal tot het eind door.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

### 1. Was uw handen en zoek een schoon oppervlak

- Het is belangrijk dat uw handen en de benodigde materialen zo schoon mogelijk zijn.
- Een goede plaats is een schone tafel of keukenblad

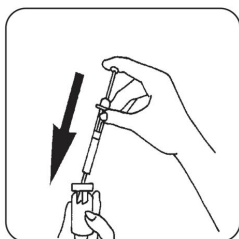
### 2. Verzamel alle spullen die u nodig heeft en leg ze klaar:

- 2 alcoholdoekjes
- De voorgevulde spuit met het oplosmiddel (de heldere vloeistof)
- De injectieflacon met GONAL-f (het witte poeder)
- Een lege spuit voor de injectie (zie de afbeelding hieronder)



### 3. De oplossing bereiden

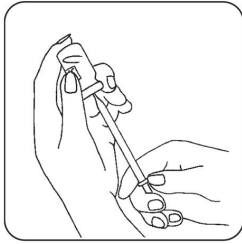
- Verwijder de beschermdopjes van de injectieflacon met poeder en van de voorgevulde spuit.
- Neem de voorgevulde spuit, steek de naald in de injectieflacon met poeder en spuit langzaam al het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder.
- Verwijder de spuit uit de injectieflacon en gooi hem weg. (Bevestig het beschermdopje opnieuw om letsel te voorkomen.)
- Deze injectieflacon bevat meerdere doseringen GONAL-f. U dient deze injectieflacon een aantal dagen te bewaren en elke dag alleen de voorgeschreven dosis op te zuigen.



### 4. De spuit klaarmaken voor de injectie

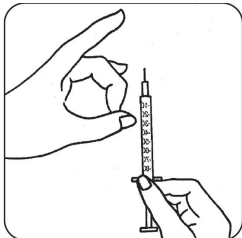
- Zwenk voorzichtig met de injectieflacon GONAL-f die u in stap 3 heeft bereid, zonder te schudden. Controleer of de oplossing helder is en geen deeltjes bevat.
- Neem de spuit voor injectie en vul hem met lucht door de zuiger tot de juiste dosis in internationale eenheden (I.E. FSH) uit te trekken.

- Steek de naald in de injectieflacon, keer de injectieflacon ondersteboven en spuit de lucht in de injectieflacon.
- Trek de voorgeschreven dosis GONAL-f in de spuit voor toediening door de zuiger uit te trekken tot aan de juiste dosis in I.E. FSH.



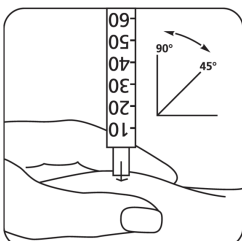
### 5. Luchtbelletjes verwijderen:

- Als u luchtbelletjes in de spuit ziet, houdt u de spuit met de naald naar boven gericht en tikt u zachtjes tegen de spuit, totdat alle lucht bovenin is verzameld. Druk de zuiger omhoog totdat alle luchtbelletjes zijn verwijderd.



### 6. De dosis injecteren

- Spuit de oplossing onmiddellijk in: uw arts of verpleegkundige heeft u al geadviseerd over de plek waar u moet spuiten (bijv. buik, voorzijde van dij). Kies, om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, elke dag een andere injectieplaats.
- Reinig de huid van de uitgekozen plek met een alcoholdoekje met cirkelvormige bewegingen.
- Pak de huid stevig tussen de vingers beet en prik de naald onder een hoek van 45° tot 90° in de opgetrokken huidplooi.
- Spuit in onder de huid door de zuiger rustig in te duwen, zoals u is uitgelegd. Let erop dat u niet in een ader spuit. Neem er zoveel tijd voor als nodig is om alle vloeistof in te spuiten.
- Trek nu direct de naald terug en reinig de huid met een alcoholdoekje met een cirkelvormige beweging.



### 7. Na de injectie

- Verwijder direct nadat u klaar bent met de injectie, de gebruikte spuiten op een veilige manier, bij voorkeur in een container voor scherp materiaal.

- Bewaar de glazen injectieflacon met de bereide oplossing op een veilige plaats. Het kan zijn dat u hem later nog eens nodig heeft. De bereide oplossing is alleen voor gebruik door uzelf. U mag hem niet aan andere patiënten geven.
- Voor volgende injecties met de bereide oplossing GONAL-f, moeten de stappen 4 tot 7 herhaald worden.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Follitropine alfa**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Hoe bereidt u GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe bewaart u het?

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium, benzylalcohol en latex**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.



Na bereiding met het meegeleverde oplosmiddel bevat dit middel 1,23 mg benzylalcohol in elke dosis van 75 I.E., overeenkomend met 9,45 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

De naaldbescherming van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel voor reconstitutie bevat latex (natuurlijk droog rubber), wat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Er is een presentatie (GONAL-f 75 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie) zonder benzylalcohol en latex beschikbaar indien u allergisch bent voor deze ingrediënten.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Gebruik van dit middel

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De bereide oplossing kan worden gebruikt voor meerdere injecties.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f moet injecteren voordat u zichzelf een injectie kunt toedienen.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de instructies 'Hoe bereidt u het GONAL-f poeder en oplosmiddel en hoe gebruikt u het?' aan het eind van deze bijsluiter.

#### Hoeveel moet u gebruiken?

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.), wat overeenkomt met de gradering op de in de verpakking meegeleverde spuiten voor toediening.

Als u een andere spuit gebruikt, waarop milliliter (ml) wordt weergegeven in plaats van I.E., kunt u de juiste hoeveelheid voor injectie in ml in de volgende tabel nemen:

| Dosis die moet worden geïnjecteerd (I.E.) | Volume dat moet worden geïnjecteerd (ml) |
|---|--|
| 75  | 0,13                                     |
| 150                                       | 0,25                                     |
| 225                                       | 0,38                                     |
| 300                                       | 0,50                                     |
| 375                                       | 0,63                                     |
| 450                                       | 0,75                                     |

#### Vrouwen

##### Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.

- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

#### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

#### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

#### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)").

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij "Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)"). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).
- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij "Bloedstolselproblemen").

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacon of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voorafgaand aan reconstitutie: bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Als de oplossing eenmaal is bereid, kan hij maximaal 28 dagen worden bewaard.

- Schrijf de datum van de dag dat u de oplossing heeft bereid op de injectieflacon van GONAL-f.
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.
- Gebruik geen oplossing GONAL-f die langer dan 28 dagen in de injectieflacon heeft gezeten.

Na afloop van de behandeling moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd in dezelfde injectie.

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml poeder mag niet worden gemengd met andere GONAL-f verpakkingen in dezelfde injectieflacon of spuit.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke injectieflacon bevat 600 I.E. follitropine alfa.
- Na reconstitutie zit er 450 I.E. (33 microgram) follitropine alfa in 0,75 ml oplossing, dat wil zeggen dat er 600 I.E. (44 microgram) in elke milliliter oplossing zit.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling.
- Het oplosmiddel bevat water voor injecties en benzylalcohol.

### **Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- GONAL-f wordt gepresenteerd als poeder en oplosmiddel, die worden gebruikt voor de bereiding van een oplossing voor injectie.
- Het poeder is een witte pellet in een glazen multidoseringsinjectieflacon.
- Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof in een voorgevulde spuit met 1 ml.
- GONAL-f wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon poeder met 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel en 6 wegwerpspuiten voor toediening, met schaal in internationale eenheden (I.E. FSH).

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

### **Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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

## HOE BEREIDT U HET GONAL-f POEDER EN OPLOSMIDDEL EN HOE GEBRUIKT U HET?

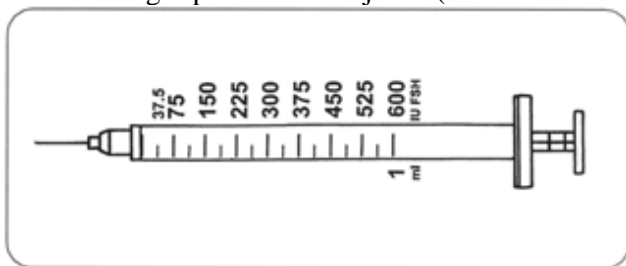
- In dit gedeelte kunt u zien hoe u uw GONAL-f poeder en oplosmiddel moet bereiden en gebruiken.
- Lees voordat u begint met de bereiding deze instructies eerst helemaal tot het eind door.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.

### 1. Was uw handen en zoek een schoon oppervlak

- Het is belangrijk dat uw handen en de benodigde materialen zo schoon mogelijk zijn.
- Een goede plaats is een schone tafel of keukenblad

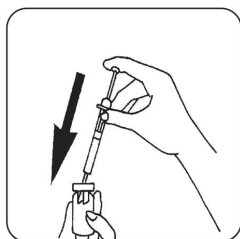
### 2. Verzamel alle spullen die u nodig heeft en leg ze klaar:

- 2 alcoholdoekjes
- De voorgevulde spuit met het oplosmiddel (de heldere vloeistof)
- De injectieflacon met GONAL-f (het witte poeder)
- Een lege spuit voor de injectie (zie de afbeelding hieronder)



### 3. De oplossing bereiden

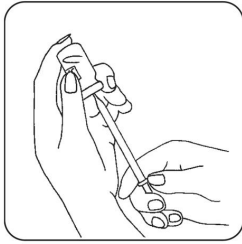
- Verwijder de beschermdopjes van de injectieflacon met poeder en van de voorgevulde spuit.
- Neem de voorgevulde spuit, steek de naald in de injectieflacon met poeder en spuit langzaam al het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder.
- Verwijder de spuit uit de injectieflacon en gooi hem weg. (Bevestig het beschermdopje opnieuw om letsel te voorkomen.)
- Deze injectieflacon bevat meerdere doseringen GONAL-f. U dient deze injectieflacon een aantal dagen te bewaren en elke dag alleen de voorgeschreven dosis op te zuigen.



### 4. De spuit klaarmaken voor de injectie

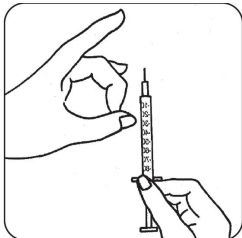
- Zwenk voorzichtig met de injectieflacon GONAL-f die u in stap 3 heeft bereid, zonder te schudden. Controleer of de oplossing helder is en geen deeltjes bevat.
- Neem de spuit voor injectie en vul hem met lucht door de zuiger tot de juiste dosis in internationale eenheden (I.E. FSH) uit te trekken.

- Steek de naald in de injectieflacon, keer de injectieflacon ondersteboven en spuit de lucht in de injectieflacon.
- Trek de voorgeschreven dosis GONAL-f in de spuit voor toediening door de zuiger uit te trekken tot aan de juiste dosis in I.E. FSH.



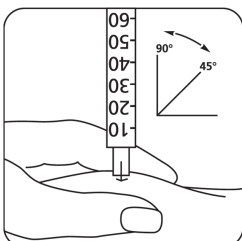
## 5. Luchtbelletjes verwijderen:

- Als u luchtbelletjes in de spuit ziet, houdt u de spuit met de naald naar boven gericht en tikt u zachtjes tegen de spuit, totdat alle lucht bovenin is verzameld. Druk de zuiger omhoog totdat alle luchtbelletjes zijn verwijderd.



## 6. De dosis injecteren

- Spuit de oplossing onmiddellijk in: uw arts of verpleegkundige heeft u al geadviseerd over de plek waar u moet spuiten (bijv. buik, voorzijde van dij). Kies, om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, elke dag een andere injectieplaats.
- Reinig de huid van de uitgekozen plek met een alcoholdoekje met cirkelvormige bewegingen.
- Pak de huid stevig tussen de vingers beet en prik de naald onder een hoek van 45° tot 90° in de opgetrokken huidplooi.
- Spuit in onder de huid door de zuiger rustig in te duwen, zoals u is uitgelegd. Let erop dat u niet in een ader spuit. Neem er zoveel tijd voor als nodig is om alle vloeistof in te spuiten.
- Trek nu direct de naald terug en reinig de huid met een alcoholdoekje met een cirkelvormige beweging.



## 7. Na de injectie

- Verwijder direct nadat u klaar bent met de injectie, de gebruikte spuiten op een veilige manier, bij voorkeur in een container voor scherp materiaal.

- Bewaar de glazen injectieflacon met de bereide oplossing op een veilige plaats. Het kan zijn dat u hem later nog eens nodig heeft. De bereide oplossing is alleen voor gebruik door uzelf. U mag hem niet aan andere patiënten geven.
- Voor volgende injecties met de bereide oplossing GONAL-f, moeten de stappen 4 tot 7 herhaald worden.



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **GONAL-f 150 I.E./0,24 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen** Follitropine alfa

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Gebruiksaanwijzing

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit middel**

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De voorgevulde pen kan worden gebruikt voor meerdere injecties.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f voorgevulde pen moet gebruiken om het middel te injecteren.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de “Gebruiksaanwijzing”.

#### **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.).

#### **Vrouwen**

##### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.**

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

##### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”).

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).

- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij “Bloedstolselproblemen”).

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de patroon of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Schrijf de datum van de dag dat u de voorgevulde pen GONAL-f voor het eerst gebruikt op de voorgevulde pen. Hiervoor wordt een sticker meegeleverd met de “Gebruiksaanwijzing”.

- Eenmaal geopend, dient de pen gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.
- Gebruik het geneesmiddel niet als het langer dan 28 dagen in uw voorgevulde pen heeft gezeten. Na afloop van de behandeling moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke voorgevulde pen met multidoseringspatroon bevat 150 I.E. (11 microgram) follitropine alfa in 0,24 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling, en water voor injecties.

### Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- GONAL-f wordt gepresenteerd als een heldere, kleurloze vloeistof voor injectie in een voorgevulde pen.
- Het wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en 4 wegwerpnaalden.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

**Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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



## Gebruiksaanwijzing

### GONAL-f VOORGEVULDE PEN 150 I.E./0,24 ml

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Follitropine alfa

#### Inhoudsopgave

---

Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen

**Stap 1** Uw benodigdheden verzamelen

**Stap 2** Klaarmaken voor injectie

**Stap 3** Uw naald bevestigen

**Stap 4** Uw dosis kiezen

**Stap 5** Uw dosis injecteren

**Stap 6** De naald na elke injectie verwijderen

**Stap 7** Na de injectie

**Stap 8** De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

#### Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

---

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw GONAL-f voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De GONAL-f voorgevulde pen is uitsluitend voor subcutane injectie.
- Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen uitsluitend als uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg u instructies geeft over hoe u de pen op de juiste wijze moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel GONAL-f voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.
- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het getal weer in internationale eenheden, of I.E., en tonen de dosis follitropine alfa. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E. follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De in het **dosisterugkoppelingsvenster** weergegeven getallen helpen u om:
  - a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1);
  - b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2);
  - c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).
- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.



Afb. 1



Afb. 2



Afb. 3

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

## Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om bij te houden hoeveel geïnjecteerd is.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren kan invloed hebben op uw behandeling.

- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer of u de juiste dosis kiest voordat u injecteert (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal in het **dosisterugkoppelingsvenster** af.
- Bevestig dat u een volledige injectie krijgt (kolom 7) of noteer het getal dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven als het niet "0" is (kolom 8).
- Injecteer uzelf indien nodig met een tweede pen. Kies daarbij uw resterende dosis die u heeft opgeschreven in de rubriek "Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie" (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in de rubriek "**Ingestelde hoeveelheid om te injecteren**" (kolom 6) op de volgende regel.

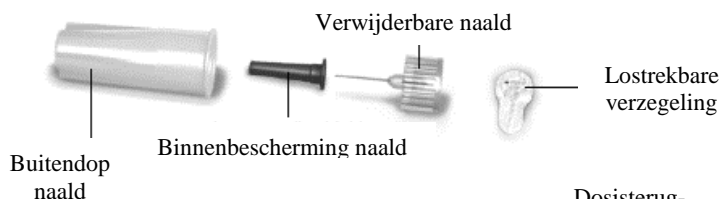
Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek:

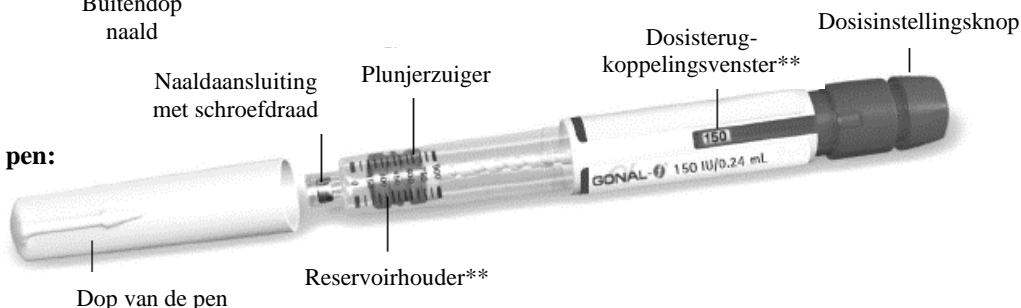
| 1<br>Behandelingsdagnummer | 2<br>Datum   | 3<br>Tijd   | 4<br>Volume pen<br><small>[150 IE/0,24 ml]</small> | 5<br>Voor-geschreven dosis | 6 7 8<br>Dosisterugkoppelingsvenster    |   |
|----------------------------|--------------|-------------|--|----------------------------|---|---|
|                            |              |             |  |                            | Ingestelde hoeveelheid om te injecteren | Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie  |
| <i>nr. 1</i>               | <i>10/06</i> | <i>7:00</i> | <i>150 IE</i>                                      | <i>100</i>                 | <i>100</i>                              | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| <i>nr. 2</i>               | <i>11/06</i> | <i>7:00</i> | <i>150 IE</i>                                      | <i>100</i>                 | <i>100</i>                              | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input checked="" type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid <i>.50</i> ..met nieuwe pen |
| <i>nr. 2</i>               | <i>11/06</i> | <i>7:00</i> | <i>150 IE</i>                                      | <i>N.v.t.</i>              | <i>50</i>                               | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |

## Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen

### Uw naald\*:



### Uw voorgevulde pen:



\*Uitsluitend ter illustratie.

\*\*De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster** en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

## Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de GONAL-f voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen GONAL-f is.

1.7 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de pen (afbeelding 6).

Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** GONAL-f staat.



Afb. 4



Afb. 5

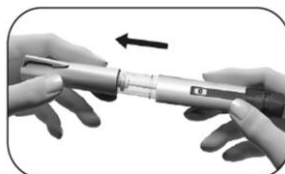


Afb. 6

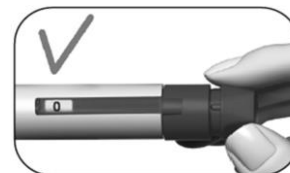
## Stap 2 Klaarmaken voor injectie

2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).

2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.



Afb. 7



Afb. 8

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

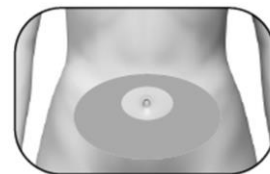
2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op “0” (afbeelding 8).

Kies uw injectieplaats:

2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.

2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.



Afb. 9

### Stap 3 Uw naald bevestigen

---

**Belangrijk:** Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt. Naalden opnieuw gebruiken kan een infectie veroorzaken.

3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden “voor eenmalig gebruik”.

3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.

3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.

3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is (afbeelding 10).

3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste houdbaarheidsdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de GONAL-f voorgevulde pen totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de GONAL-f voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

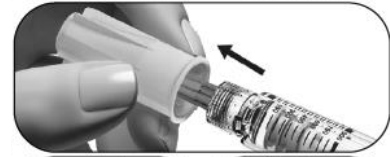
Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.

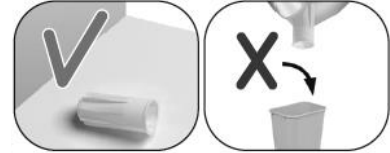
| Bij                        | Dan  |
|----------------------------|--|
| Gebruik van een nieuwe pen | <p>Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b>.</li> <li>Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen <b>op de volgende pagina</b> uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.</li> </ul> |
| Hergebruik van een pen     | Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b> .   |



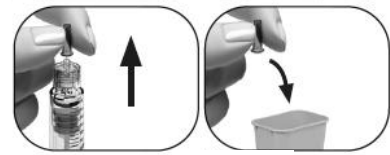
Afb. 12



Afb. 13

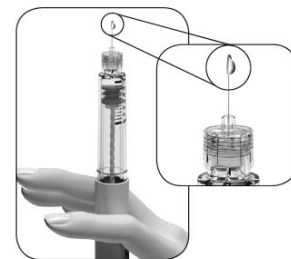


Afb. 14



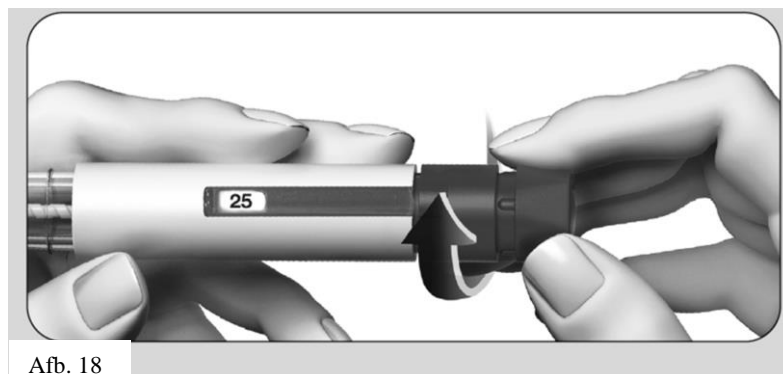
Afb. 15

Afb. 16



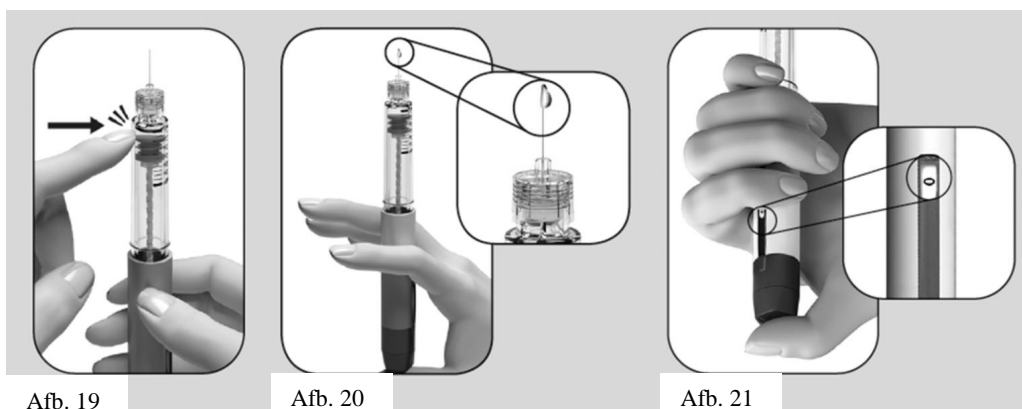
Afb. 17

Als u geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18

1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u “25” in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18).
  - U kunt de dosisinstellingsknop teruggedraaien als u deze voorbij “25” heeft gedraaid.



Afb. 19

Afb. 20

Afb. 21

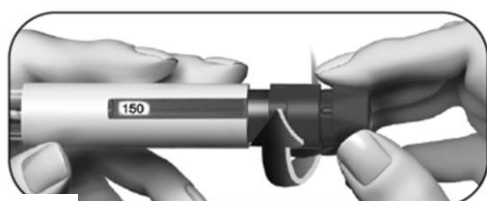
2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** “0” aangeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

#### Stap 4 Uw dosis kiezen

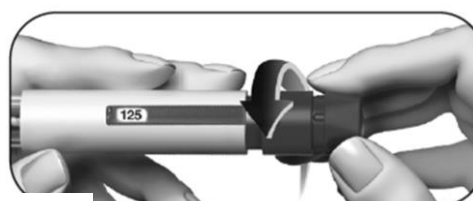
**Opmerking:** De pen bevat 150 I.E. follitropine alfa. Op de pen van 150 I.E. kunt u een maximale enkelvoudige dosis van 150 I.E. instellen. De kleinste enkelvoudige dosis die u kunt instellen, is 12,5 I.E. en de dosis kan worden verhoogd in stappen van 12,5 I.E.

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
  - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis “150” I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster “150” ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).



Afb. 23

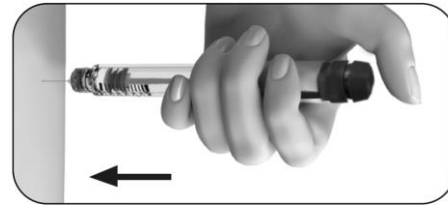
- U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).

- 4.2 Controleer, voordat u verder gaat met de volgende stap, of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.

## Stap 5 Uw dosis injecteren

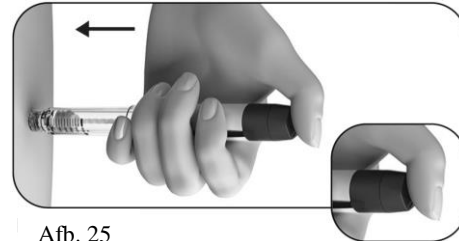
**Belangrijk:** Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).

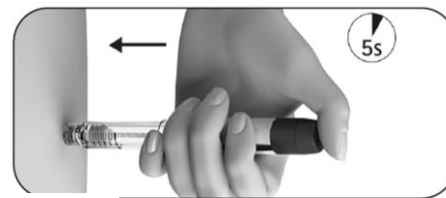


Afb. 25

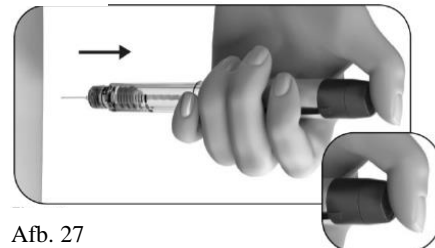
**Opmerking:** Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op “0”.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



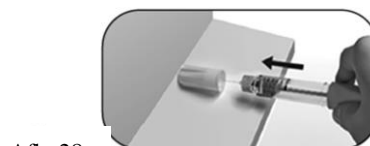
Afb. 27

Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.

## Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

---

- 6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.
- 6.2 Houd de GONAL-f voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).
- 6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik (“click”) hoort (afbeelding 29).
- 6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).
- 6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

## Stap 7 Na de injectie

---

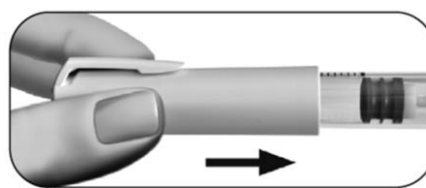
- 7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:
  - Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft (afbeelding 32).Als het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft, heeft u uw dosis voltooid. Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan “0”** aangeeft, betekent dit dat de GONAL-f voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.
- 7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):
  - Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid “50” I.E. (afbeelding 33).Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.





## Stap 8 De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

- 8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).
- 8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats met de dop erop en zoals vermeld in de bijsluiters.
- 8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggoien wanneer deze leeg is.



Afb. 34

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken. Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken. Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

## Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

| 1<br>Behandelings-<br>dag-<br>nummer | 2<br>Datum | 3<br>Tijd | 4<br>Volume pen<br>150 IE/0,24 ml | 5<br>Voor-<br>geschreven<br>dosis | 6 | 7 8<br>Dosisterugkoppelingsvenster                      |   |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|
|                                      |            |           |                                   |                                   |   | Ingestelde hoeveelheid om te injecteren                 | Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie  |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |
|                                      | /          | :         | 150 IE                            |                                   |   | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen |

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in: {MM/JJJJ}.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **GONAL-f 300 I.E./0,48 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen** Follitropine alfa

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Gebruiksaanwijzing

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit middel**

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De voorgevulde pen kan worden gebruikt voor meerdere injecties.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f voorgevulde pen moet gebruiken om het middel te injecteren.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de “Gebruiksaanwijzing”.

#### **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.).

#### **Vrouwen**

##### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.**

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

##### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”).

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).

- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij “Bloedstolselproblemen”).

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de patroon of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Schrijf de datum van de dag dat u de voorgevulde pen GONAL-f voor het eerst gebruikt op de voorgevulde pen. Hiervoor wordt een sticker meegeleverd met de “Gebruiksaanwijzing”.

- Eenmaal geopend, dient de pen gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.
- Gebruik het geneesmiddel niet als het langer dan 28 dagen in uw voorgevulde pen heeft gezeten. Na afloop van de behandeling moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke voorgevulde pen met multidoseringspatroon bevat 300 I.E. (22 microgram) follitropine alfa in 0,48 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling, en water voor injecties.

### Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- GONAL-f wordt gepresenteerd als een heldere, kleurloze vloeistof voor injectie in een voorgevulde pen.
- Het wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en 8 wegwerpnaalden.



**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

**Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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

## Gebruiksaanwijzing

### GONAL-f VOORGEVULDE PEN 300 I.E./0,48 ml Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Follitropine alfa

#### Inhoudsopgave

---

Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen

**Stap 1** Uw benodigdheden verzamelen

**Stap 2** Klaarmaken voor injectie

**Stap 3** Uw naald bevestigen

**Stap 4** Uw dosis kiezen

**Stap 5** Uw dosis injecteren

**Stap 6** De naald na elke injectie verwijderen

**Stap 7** Na de injectie

**Stap 8** De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

#### Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

---

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw GONAL-f voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De GONAL-f voorgevulde pen is uitsluitend voor subcutane injectie.
- Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen uitsluitend als uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg u instructies geeft over hoe u de pen op de juiste wijze moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel GONAL-f voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.
- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het getal weer in internationale eenheden, of I.E., en tonen de dosis follitropine alfa. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E. follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De in het **dosisterugkoppelingsvenster** weergegeven getallen helpen u om:
  - a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1);
  - b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2);
  - c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).
- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.



Afb. 1



Afb. 2



Afb. 3

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

### Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om bij te houden hoeveel geïnjecteerd is.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren kan invloed hebben op uw behandeling.

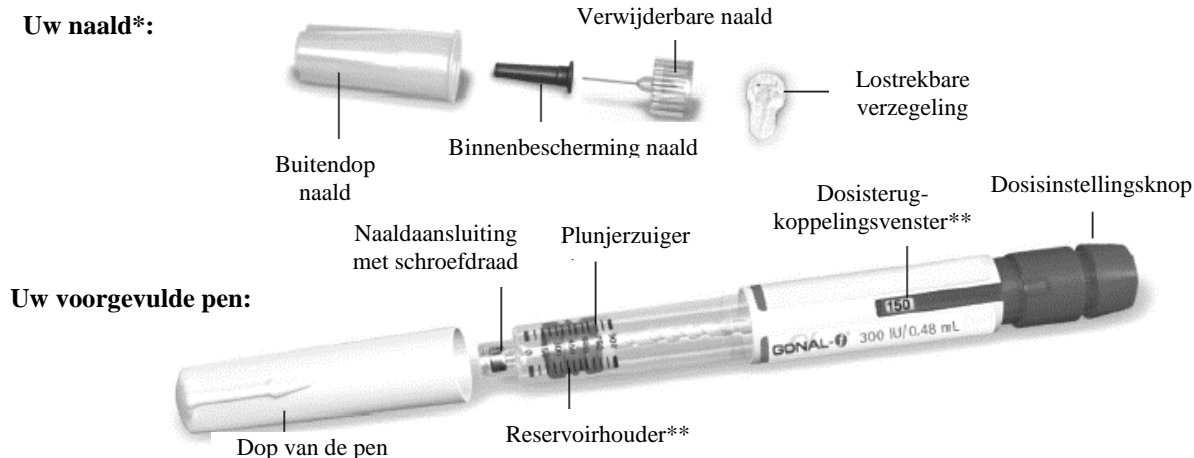
- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer of u de juiste dosis kiest voordat u injecteert (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal in het **dosisterugkoppelingsvenster** af.
- Bevestig dat u een volledige injectie krijgt (kolom 7) of noteer het getal dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven als het niet "0" is (kolom 8).
- Injecteer uzelf indien nodig met een tweede pen. Kies daarbij uw resterende dosis die u heeft opgeschreven in de rubriek "Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie" (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in de rubriek "**Ingestelde hoeveelheid om te injecteren**" (kolom 6) op de volgende regel.

Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek:

| 1<br>Behandelingsdagnummer | 2<br>Datum   | 3<br>Tijd   | 4<br>Volume pen<br><small>300 IE/0.48 ml</small> | 5<br>Voor-geschreven dosis | 6      7      8                         |   |
|----------------------------|--------------|-------------|--|----------------------------|---|---|
|                            |              |             |  |                            | Ingestelde hoeveelheid om te injecteren | Dosisterugkoppelingsvenster<br>Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie   |
| <i>nr. 1</i>               | <i>10/06</i> | <i>7:00</i> | <i>300 IE</i>                                    | <i>125</i>                 | <i>125</i>                              | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| <i>nr. 2</i>               | <i>11/06</i> | <i>7:00</i> | <i>300 IE</i>                                    | <i>125</i>                 | <i>125</i>                              | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| <i>nr. 3</i>               | <i>12/06</i> | <i>7:00</i> | <i>300 IE</i>                                    | <i>125</i>                 | <i>125</i>                              | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input checked="" type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid <i>.75</i> ..met nieuwe pen |
| <i>nr. 3</i>               | <i>12/06</i> | <i>7:00</i> | <i>300 IE</i>                                    | <i>N.v.t.</i>              | <i>75</i>                               | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |

## Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen



\*Uitsluitend ter illustratie.

\*\*De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster** en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

### Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de GONAL-f voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen GONAL-f is.

1.7 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de pen (afbeelding 6).

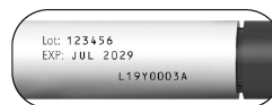
Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** GONAL-f staat.



Afb. 4



Afb. 5

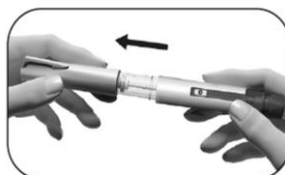


Afb. 6

### Stap 2 Klaarmaken voor injectie

2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).

2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.



Afb. 7



Afb. 8

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

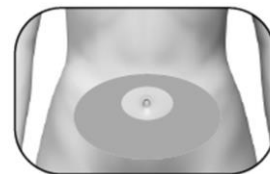
2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op “0” (afbeelding 8).

Kies uw injectieplaats:

2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.

2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.



Afb. 9

### Stap 3 Uw naald bevestigen

---

**Belangrijk:** Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt. Naalden opnieuw gebruiken kan een infectie veroorzaken.

3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden “voor eenmalig gebruik”.

3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.

3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.

3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is (afbeelding 10).

3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste houdbaarheidsdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de GONAL-f voorgevulde pen totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de GONAL-f voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

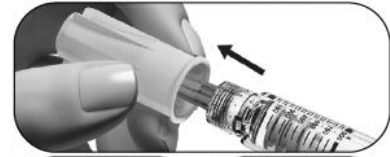
Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.

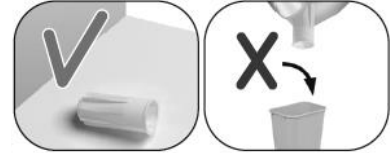
| Bij                        | Dan  |
|----------------------------|--|
| Gebruik van een nieuwe pen | <p>Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b>.</li> <li>Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen <b>op de volgende pagina</b> uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.</li> </ul> |
| Hergebruik van een pen     | Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b> .   |



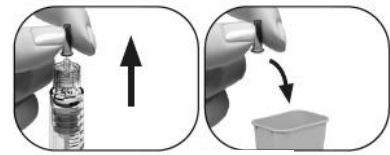
Afb. 12



Afb. 13

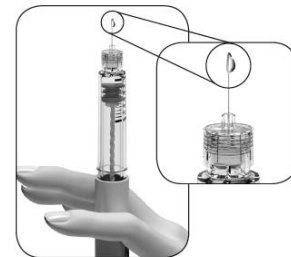


Afb. 14



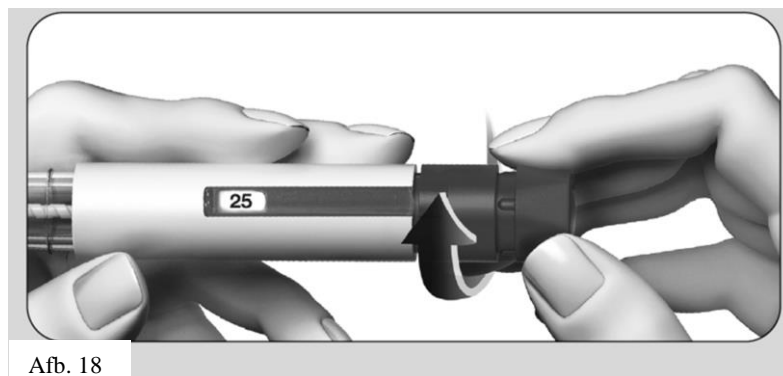
Afb. 15

Afb. 16



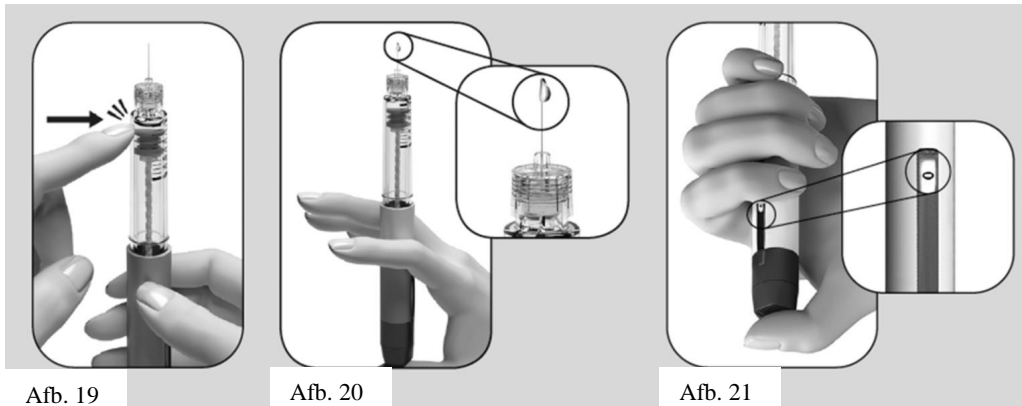
Afb. 17

Als u geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18

1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u “25” in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18).
  - U kunt de dosisinstellingsknop teruggedraaien als u deze voorbij “25” heeft gedraaid.



Afb. 19

Afb. 20

Afb. 21

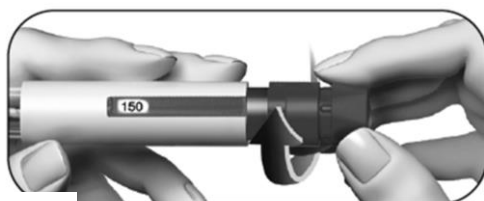
2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** “0” aangeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

#### Stap 4 Uw dosis kiezen

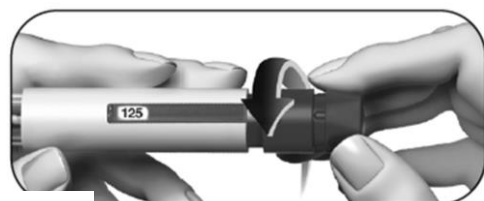
**Opmerking:** De pen bevat 300 I.E. follitropine alfa. Op de pen van 300 I.E. kunt u een maximale enkelvoudige dosis van 300 I.E. instellen. De kleinste enkelvoudige dosis die u kunt instellen, is 12,5 I.E. en de dosis kan worden verhoogd in stappen van 12,5 I.E.

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
  - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis “150” I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster “150” ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).



Afb. 23

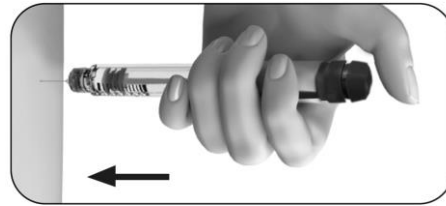
- U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).

- 4.2 Controleer, voordat u verder gaat met de volgende stap, of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.

## Stap 5 Uw dosis injecteren

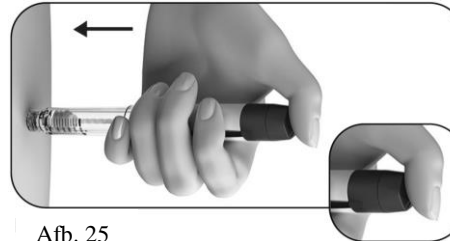
**Belangrijk:** Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).



Afb. 25

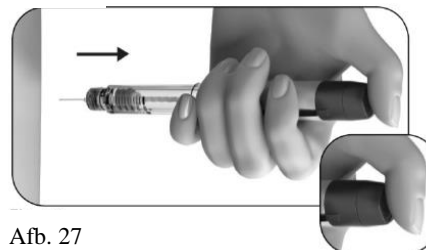
**Opmerking:** Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op “0”.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



Afb. 27

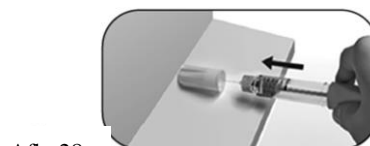
Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.



## Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

---

- 6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.
- 6.2 Houd de GONAL-f voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).
- 6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik (“click”) hoort (afbeelding 29).
- 6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).
- 6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



Afb. 28



Afb. 29



Afb. 30

Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

## Stap 7 Na de injectie

---

- 7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:
  - Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft (afbeelding 32).Als het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft, heeft u uw dosis voltooid. Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan “0”** aangeeft, betekent dit dat de GONAL-f voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.
- 7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):
  - Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid “50” I.E. (afbeelding 33).Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.



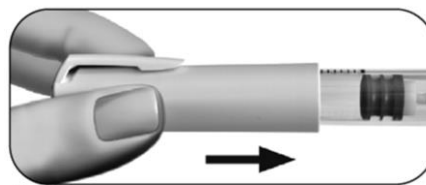
Afb. 32



Afb. 33

## Stap 8 De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

- 8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).
- 8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats met de dop erop en zoals vermeld in de bijsluiters.
- 8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggoien wanneer deze leeg is.



Afb. 34

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken. Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken. Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

## Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

| 1<br>Behandelings-<br>dag-<br>nummer | 2<br>Datum | 3<br>Tijd | 4<br>Volume pen<br>300 IE/0,48 ml | 5<br>Voor-<br>geschreven<br>dosis | 6 7 8<br>Dosierergoedingsvenster                           |   |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|
|                                      |            |           |                                   |                                   | 6<br>Ingestelde hoeveelheid<br>om te injecteren            | 8<br>Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een<br>tweede injectie  |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen - |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 300 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in: {MM/JJJJ}.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

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

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Gebruiksaanwijzing

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit middel**

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De voorgevulde pen kan worden gebruikt voor meerdere injecties.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f voorgevulde pen moet gebruiken om het middel te injecteren.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de “Gebruiksaanwijzing”.

#### **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.).

#### **Vrouwen**

##### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.**

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

##### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”).

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).

- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij “Bloedstolselproblemen”).

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.



## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de patroon of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Schrijf de datum van de dag dat u de voorgevulde pen GONAL-f voor het eerst gebruikt op de voorgevulde pen. Hiervoor wordt een sticker meegeleverd met de “Gebruiksaanwijzing”.

- Eenmaal geopend, dient de pen gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.
- Gebruik het geneesmiddel niet als het langer dan 28 dagen in uw voorgevulde pen heeft gezeten. Na afloop van de behandeling moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke voorgevulde pen met multidoseringspatroon bevat 450 I.E. (33 microgram) follitropine alfa in 0,72 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling, en water voor injecties.

### Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- GONAL-f wordt gepresenteerd als een heldere, kleurloze vloeistof voor injectie in een voorgevulde pen.
- Het wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en 12 wegwerpnaalden.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

**Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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

## Gebruiksaanwijzing

### GONAL-f VOORGEVULDE PEN 450 I.E./0,72 ml Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Follitropine alfa

#### Inhoudsopgave

---

Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen

**Stap 1** Uw benodigdheden verzamelen

**Stap 2** Klaarmaken voor injectie

**Stap 3** Uw naald bevestigen

**Stap 4** Uw dosis kiezen

**Stap 5** Uw dosis injecteren

**Stap 6** De naald na elke injectie verwijderen

**Stap 7** Na de injectie

**Stap 8** De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

#### Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

---

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw GONAL-f voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De GONAL-f voorgevulde pen is uitsluitend voor subcutane injectie.
- Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen uitsluitend als uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg u instructies geeft over hoe u de pen op de juiste wijze moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel GONAL-f voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.
- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het getal weer in internationale eenheden, of I.E., en tonen de dosis follitropine alfa. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E. follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De in het **dosisterugkoppelingsvenster** weergegeven getallen helpen u om:
  - a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1);
  - b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2);
  - c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).
- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.



Afb. 1



Afb. 2



Afb. 3

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

### Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om bij te houden hoeveel geïnjecteerd is.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren kan invloed hebben op uw behandeling.

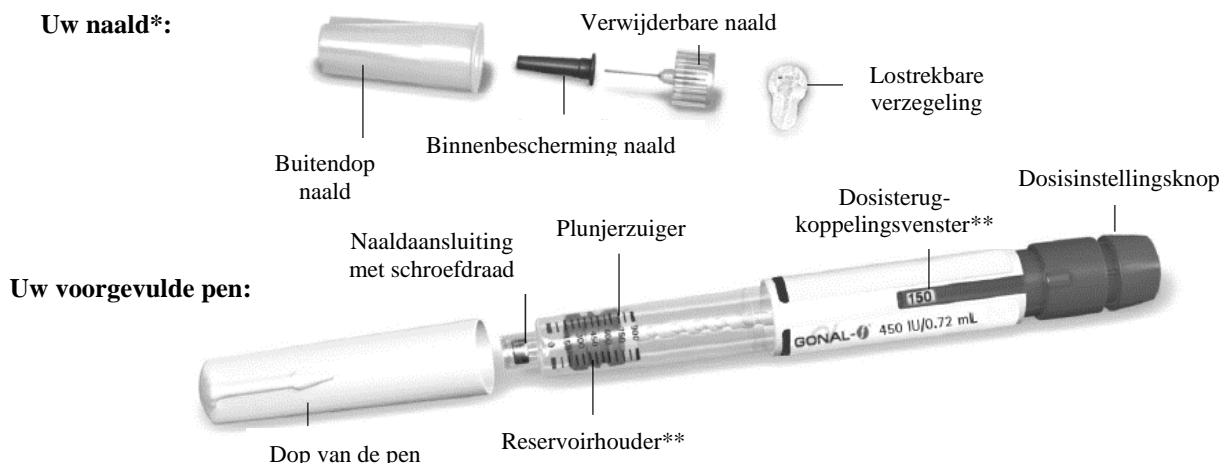
- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer of u de juiste dosis kiest voordat u injecteert (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal in het **dosisterugkoppelingsvenster** af.
- Bevestig dat u een volledige injectie krijgt (kolom 7) of noteer het getal dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven als het niet "0" is (kolom 8).
- Injecteer uzelf indien nodig met een tweede pen. Kies daarbij uw resterende dosis die u heeft opgeschreven in de rubriek "Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie" (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in de rubriek "**Ingestelde hoeveelheid om te injecteren**" (kolom 6) op de volgende regel.

Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek:

| 1<br>Behandelingsdagnummer | 2<br>Datum | 3<br>Tijd | 4<br>Volume pen<br><small>450 IE/0.72 ml</small> | 5<br>Voor-geschreven dosis | 6      7      8                         |   |
|----------------------------|------------|-----------|--|----------------------------|---|---|
|                            |            |           |  |                            | Ingestelde hoeveelheid om te injecteren | Dosisterugkoppelingsvenster<br>Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie e   |
| nr. 1                      | 10/06      | 7:00      | 450 IE   | 175                        | 175                                     | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| nr. 2                      | 11/06      | 7:00      | 450 IE   | 175                        | 175                                     | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| nr. 3                      | 12/06      | 7:00      | 450 IE   | 175                        | 175                                     | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input checked="" type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid <b>.75</b> ..met nieuwe pen |
| nr. 3                      | 12/06      | 7:00      | 450 IE   | N.v.t.                     | <b>75</b>                               | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |

## Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen



\*Uitsluitend ter illustratie.

\*\*De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster** en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

## Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de GONAL-f voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen GONAL-f is.

1.7 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de pen (afbeelding 6).

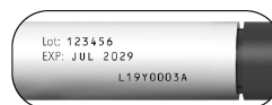
Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** GONAL-f staat.



Afb. 4



Afb. 5

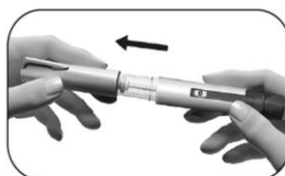


Afb. 6

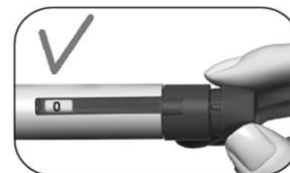
## Stap 2 Klaarmaken voor injectie

2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).

2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.



Afb. 7



Afb. 8

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

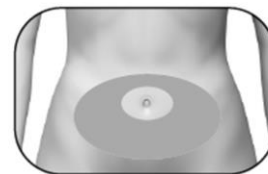
2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op “0” (afbeelding 8).

Kies uw injectieplaats:

2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.

2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.



Afb. 9

### Stap 3 Uw naald bevestigen

---

**Belangrijk:** Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt. Naalden opnieuw gebruiken kan een infectie veroorzaken.

3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden “voor eenmalig gebruik”.

3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.

3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.

3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is (afbeelding 10).

3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste houdbaarheidsdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de GONAL-f voorgevulde pen totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de GONAL-f voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

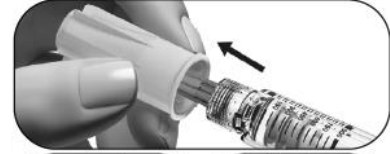
Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.

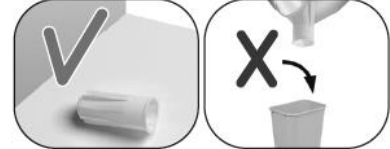
| Bij                        | Dan  |
|----------------------------|--|
| Gebruik van een nieuwe pen | <p>Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b>.</li> <li>Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen <b>op de volgende pagina</b> uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.</li> </ul> |
| Hergebruik van een pen     | Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b> .   |



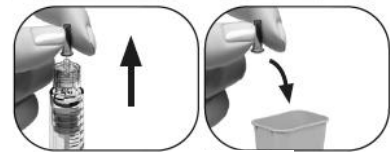
Afb. 12



Afb. 13

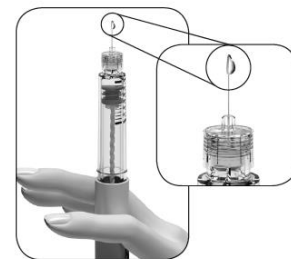


Afb. 14



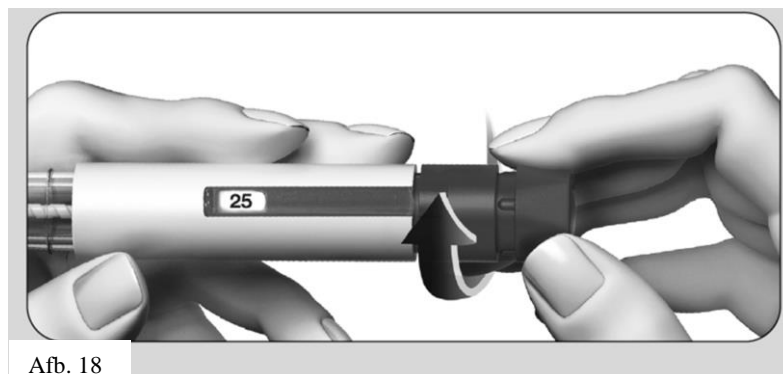
Afb. 15

Afb. 16



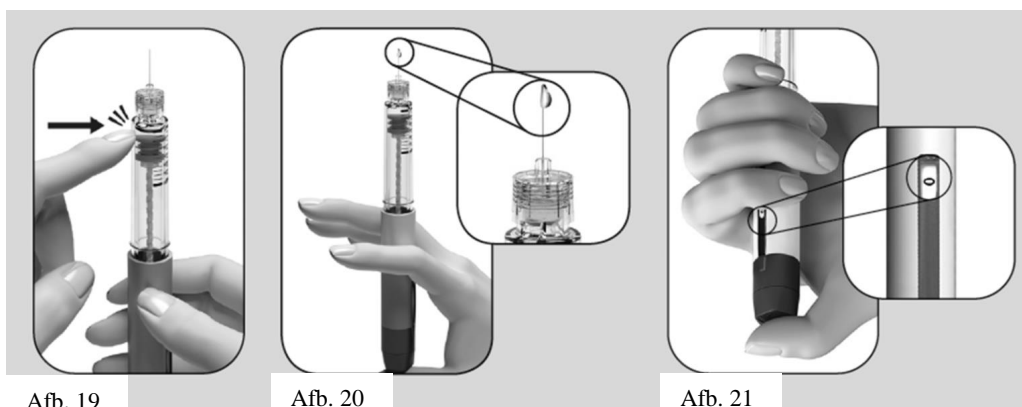
Afb. 17

Als u geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18

1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u “25” in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18).
  - U kunt de dosisinstellingsknop teruggedraaien als u deze voorbij “25” heeft gedraaid.



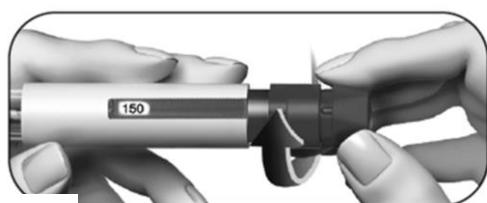
2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** “0” aangeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

#### Stap 4 Uw dosis kiezen

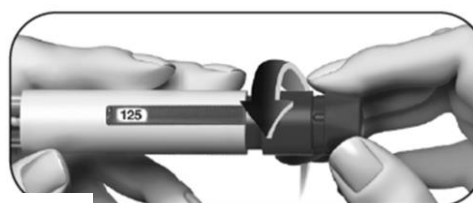
**Opmerking:** De pen bevat 450 I.E. follitropine alfa. Op de pen van 450 I.E. kunt u een maximale enkelvoudige dosis van 450 I.E. instellen. De kleinste enkelvoudige dosis die u kunt instellen, is 12,5 I.E. en de dosis kan worden verhoogd in stappen van 12,5 I.E.

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
  - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis “150” I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster “150” ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).



Afb. 23

- U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).

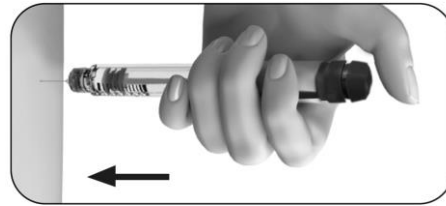
- 4.2 Controleer, voordat u verder gaat met de volgende stap, of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.



## Stap 5 Uw dosis injecteren

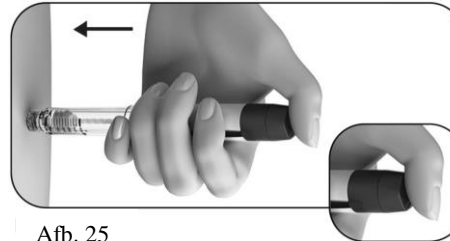
**Belangrijk:** Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).

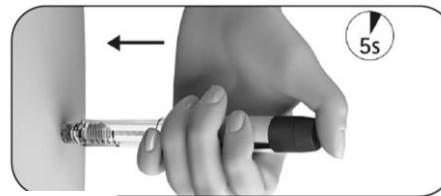


Afb. 25

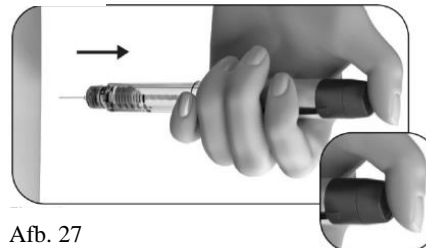
**Opmerking:** Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op “0”.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



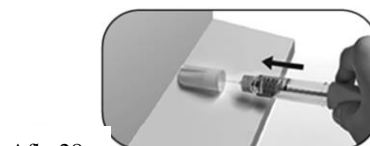
Afb. 27

Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.

## Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

---

- 6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.
- 6.2 Houd de GONAL-f voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).
- 6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik (“click”) hoort (afbeelding 29).
- 6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).
- 6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



Afb. 28



Afb. 29



Afb. 30

Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

## Stap 7 Na de injectie

---

- 7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:

- Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft (afbeelding 32).

Als het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft, heeft u uw dosis voltooid.

Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan “0”** aangeeft, betekent dit dat de GONAL-f voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.

- 7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):

- Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid “50” I.E. (afbeelding 33).

Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.



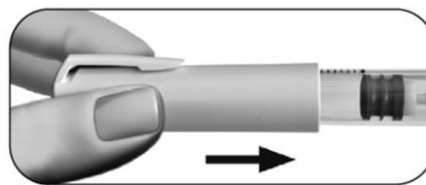
Afb. 32



Afb. 33

## Stap 8 De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

- 8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).
- 8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats met de dop erop en zoals vermeld in de bijsluiters.
- 8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggoien wanneer deze leeg is.



Afb. 34

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken. Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken. Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

## Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

| 1<br>Behandelings-<br>dag-<br>nummer | 2<br>Datum | 3<br>Tijd | 4<br>Volume pen<br>450 IE/0,72 ml | 5<br>Voor-<br>geschreven<br>dosis | 6 7 8<br>Dosisterugkoppelingsvenster                       |   |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|
|                                      |            |           |                                   |                                   | 6<br>Ingestelde hoeveelheid<br>om te injecteren            | 8<br>Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een<br>tweede injectie  |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen - |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 450 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in: {MM/JJJJ}.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **GONAL-f 900 I.E./1,44 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen** Follitropine alfa

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Gebruiksaanwijzing

#### **1. Wat is GONAL-f en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is GONAL-f?**

GONAL-f bevat een geneesmiddel dat 'follitropine alfa' wordt genoemd. Follitropine alfa is een type follikelstimulerend hormoon (FSH), dat hoort bij de groep hormonen die 'gonadotropinen' worden genoemd. Gonadotropinen zijn betrokken bij de voortplanting en de vruchtbaarheid.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Bij volwassen vrouwen** wordt GONAL-f gebruikt:

- om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen bij wie geen eisprong optreedt en die niet hebben gereageerd op behandeling met een middel dat 'clomifeencitraat' wordt genoemd.
- samen met een ander middel, dat 'lutropine alfa' (luteïniserend hormoon of LH) wordt genoemd, om het vrijkomen van een eikel uit de eierstok (eisprong) te stimuleren bij vrouwen van wie het lichaam heel weinig gonadotropinen (FSH en LH) produceert.
- om de ontwikkeling van meerdere follikels (met in elke follikel een eikel) te stimuleren bij vrouwen die begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaan (procedures die u kunnen helpen om zwanger te worden), bijvoorbeeld *in vitro* fertilisatie, 'gamete intra-fallopian transfer' of 'zygote intrafallopian transfer'.

**Bij volwassen mannen** wordt GONAL-f gebruikt:

- samen met een ander middel, 'humaan choriongonadotropine' (hCG) genoemd, om de zaadcelproductie te stimuleren bij mannen die onvruchtbaar zijn ten gevolge van lage concentraties van bepaalde hormonen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De vruchtbaarheid van u en uw echtgenoot/partner moet geëvalueerd worden voordat de behandeling wordt gestart door een arts die ervaren is in het behandelen van vruchtbaarheidsstoornissen.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor follikelstimulerend hormoon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een tumor in uw hypothalamus of hypofyse (beide zijn deel van de hersenen).
- U bent een **vrouw**:
  - met vergrote eierstokken, of zakjes met vocht in de eierstokken (cysten in de eierstokken), van onbekende oorsprong.
  - met onverklaarbare vaginale bloeding.
  - met een tumor in uw eierstokken, baarmoeder of borsten.
  - met een aandoening waarbij een normale zwangerschap gewoonlijk niet mogelijk is, zoals wanneer de eierstokken niet goed functioneren (vroegtijdige menopauze) of misvorming van de geslachtsorganen.
- U bent een **man**:
  - met beschadigde testikels die niet kunnen genezen.

Gebruik GONAL-f niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Porfyrie

Vertel het uw arts voordat u de behandeling start, als u of iemand van uw familie porfyrie heeft (het niet kunnen afbreken van porfyrynes, dat van ouders op kinderen kan worden overgedragen).

Vertel het uw arts direct als:

- u een tere huid krijgt waar gemakkelijk blaren op komen, vooral wanneer uw huid vaak in de zon is geweest, en/of
- u pijn in uw maag, arm of been heeft.

In de bovenstaande gevallen kan het zijn dat uw arts u adviseert om te stoppen met de behandeling.

### Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Indien u een vrouw bent, verhoogt dit geneesmiddel uw risico op het ontwikkelen van OHSS. Dit treedt op wanneer uw follikels zich te veel ontwikkelen en grote cysten worden. Als u pijn in de onderbuik krijgt, als uw gewicht snel toeneemt, als u zich misselijk voelt of moet braken of als u ademhalingsproblemen heeft, overleg dan direct met uw arts. Het kan zijn dat uw arts u dan vraagt om te stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Indien u niet ovuleert en indien de aanbevolen dosis en het toedieningsschema in acht worden genomen, is het optreden van OHSS minder waarschijnlijk. Behandeling met GONAL-f veroorzaakt zelden ernstige OHSS, tenzij het geneesmiddel wordt toegediend dat wordt gebruikt om eitjes tot volle rijping te brengen (dat humaan choriongonadotropine – hCG bevat). Als u OHSS ontwikkelt, kan het zijn dat uw arts u in deze behandelcyclus geen hCG geeft, en men kan u meedelen dat u gedurende ten minste 4 dagen geen gemeenschap mag hebben of anders barrière-voorbehoedsmiddelen (condooms) moet gebruiken.

## Meerlingzwangerschap

Wanneer u GONAL-f gebruikt, heeft u een grotere kans om zwanger te worden van meer dan één kind ineens (meerlingzwangerschap, meestal tweelingen) dan bij een natuurlijke bevruchting. Meerlingzwangerschap kan leiden tot medische complicaties voor u en uw baby's. U kunt de kans op meerlingzwangerschap verkleinen door de juiste dosis GONAL-f op de juiste tijdstippen te gebruiken. Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken ondergaat, bestaat er een verband tussen een meerlingzwangerschap en uw leeftijd, de kwaliteit en het aantal bevruchte eicellen of embryo's dat bij u wordt geplaatst.

## Miskramen

Wanneer u begeleide vruchtbaarheidstechnieken of stimulatie van uw eierstokken ondergaat om eicellen te produceren, heeft u een grotere kans op een miskraam dan de gemiddelde vrouw.

## Bloedstolselproblemen (trombo-embolische voorvallen)

Als u in het verleden of onlangs bloedpropjes heeft gehad in uw been of long, of een hartaanval of beroerte, of wanneer dit in uw familie is gebeurd, dan kunt u een verhoogde kans hebben dat deze problemen optreden of erger worden met de behandeling met GONAL-f.

## Mannen met te veel FSH in het bloed

Als u een man bent, kan het hebben van te veel FSH in uw bloed een teken zijn van beschadigde testikels. GONAL-f werkt meestal niet als u dit probleem heeft.

Als uw arts beslist om behandeling met GONAL-f te proberen, kan men u vragen om 4 tot 6 maanden na het begin van de behandeling zaad te leveren voor analyse, om de behandeling te controleren.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gonal-f is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GONAL-f nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u GONAL-f gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de eisprong bevorderen (zoals hCG of clomifeencitraat), kan dit leiden tot een verhoogde reactie van uw follikels.
- Als u GONAL-f op hetzelfde moment gebruikt als een 'gonadotropin-releasing hormone'-agonist (GnRH-agonist) of -antagonist (deze geneesmiddelen verlagen de concentraties van uw geslachtshormonen en laten uw eisprong stoppen), heeft u mogelijk een hogere dosis GONAL-f nodig om follikels te produceren.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u GONAL-f niet gebruiken.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt.

## **GONAL-f bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit middel**

- GONAL-f is bedoeld om door middel van injectie vlak onder de huid (subcutaan) te worden gegeven. De voorgevulde pen kan worden gebruikt voor meerdere injecties.
- De eerste injectie met GONAL-f moet worden gegeven onder toezicht van uw arts.
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u GONAL-f voorgevulde pen moet gebruiken om het middel te injecteren.
- Als u GONAL-f bij uzelf injecteert, lees en volg dan zorgvuldig de “Gebruiksaanwijzing”.

#### **Hoeveel moet u gebruiken?**

Uw arts zal bepalen hoeveel geneesmiddel u moet nemen en hoe vaak. De hieronder beschreven doses zijn vermeld in internationale eenheden (I.E.).

#### **Vrouwen**

##### **Als bij u geen eisprong optreedt en u onregelmatig of niet menstrueert.**

- GONAL-f wordt doorgaans elke dag gegeven.
- Als u onregelmatig menstrueert, begin dan met het gebruik van GONAL-f in de eerste 7 dagen van uw menstruatiecyclus. Als u niet menstrueert, kunt u op elke gewenste dag beginnen met het gebruik van dit middel.
- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast.
- De dagelijkse dosis GONAL-f mag niet hoger zijn dan 225 I.E.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna.

Als uw arts geen gewenste reactie kan zien, dient de voortzetting van die behandelcyclus met GONAL-f te worden geëvalueerd en aangepast volgens de standaard klinische praktijk.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

##### **Als bij u de diagnose is gesteld dat u zeer lage concentraties FSH en LH heeft**

- De gebruikelijke startdosis GONAL-f is 75 tot 150 I.E., samen met 75 I.E. lutropine alfa.
- U gebruikt deze twee middelen gedurende maximaal vijf weken elke dag.
- Uw dosis GONAL-f kan om de 7 of 14 dagen worden verhoogd met 37,5 tot 75 I.E., totdat u de gewenste reactie krijgt.
- Wanneer u de gewenste reactie heeft, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f en lutropine alfa. De beste tijd om gemeenschap te hebben is op de dag van de injectie met hCG en op de dag daarna. Er kan ook intra-uteriene inseminatie of een andere medische kunstmatige voortplantingsprocedure worden uitgevoerd op basis van het oordeel van uw arts.

Als uw arts na 5 weken geen gewenste reactie kan waarnemen, dient deze behandelcyclus met GONAL-f gestopt te worden. Bij de volgende cyclus zal uw arts u een hogere startdosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

Als uw lichaam te sterk reageert, wordt uw behandeling gestopt en krijgt u geen hCG (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Bij de volgende cyclus zal uw arts u een lagere dosis GONAL-f geven dan de vorige keer.

### **Als u voorafgaand aan een begeleide vruchtbaarheidstechniek meerdere eicellen moet ontwikkelen voor afname**

- De startdosis GONAL-f wordt gewoonlijk per persoon afgestemd en kan stapsgewijs worden aangepast tot niet hoger dan 450 I.E. per dag.
- De behandeling wordt voortgezet totdat uw eicellen zich hebben ontwikkeld tot een gewenst punt. Uw arts zal met bloedonderzoeken en/of echoapparatuur controleren wanneer dit bereikt is.
- Wanneer uw eicellen klaar zijn, krijgt u een enkele injectie van 250 microgram 'recombinant-hCG' (r-hCG, een in een laboratorium, met een speciale recombinant-DNA-techniek gemaakt hCG), of 5 000 I.E. tot 10 000 I.E. hCG, 24 tot 48 uur na uw laatste injectie met GONAL-f. Dit maakt uw eicellen klaar voor afname.

### **Mannen**

- De gebruikelijke dosis GONAL-f is 150 I.E., samen met hCG.
- U gebruikt deze twee geneesmiddelen driemaal per week, gedurende ten minste 4 maanden.
- Als u na 4 maanden niet heeft gereageerd op de behandeling, kan uw arts u voorstellen om ten minste 18 maanden door te gaan met het gebruik van deze twee middelen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

De effecten van het gebruik van te veel GONAL-f zijn niet bekend. Niettemin dient men in zo'n geval bedacht te zijn op het optreden van een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat beschreven wordt in rubriek 4. Echter, OHSS zal alleen optreden als ook hCG wordt toegediend (zie rubriek 2, “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”).

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten GONAL-f te gebruiken? Neem dan geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Overleg met uw arts zodra u merkt dat u een dosis bent vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen bij vrouwen**

- Ernstige pijn in de onderbuik, samen met misselijkheid of braken, kunnen de symptomen zijn van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dit kan erop wijzen dat de eierstokken overmatig hebben gereageerd op de behandeling en dat grote cysten zich hebben ontwikkeld in de eierstokken (zie ook in rubriek 2 bij “Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)”). Deze bijwerking komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen).



- Het OHSS kan ernstig worden, met duidelijk vergrote eierstokken, afgenomen urineproductie, gewichtstoename, moeite met ademen en/of mogelijke vochtophoping in uw maag en borstkas. Deze bijwerking komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen).
- Complicaties van OHSS, zoals gedraaide eierstokken of vorming van bloedpropjes, kunnen zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 1 000 personen treffen).
- Ernstige bloedstollingscomplicaties (trombo-embolische voorvallen) die soms onafhankelijk van OHSS optreden, kunnen zeer zelden voorkomen (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen). Dit kan leiden tot pijn in de borst, ademnood, beroerte of hartaanval (zie ook in rubriek 2 bij “Bloedstolselproblemen”).

### **Ernstige bijwerkingen bij mannen en vrouwen**

- Allergische reacties zoals uitslag, rode huid, netelroos, opgezwollen gezicht met ademhalingsproblemen kunnen soms ernstig zijn. Deze bijwerking komt zeer zelden voor (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen).

**Als u een van de hierboven genoemde bijwerkingen bij uzelf bemerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Het is mogelijk dat hij/zij u zal vragen om te stoppen met het gebruik van GONAL-f.**

### **Andere bijwerkingen bij vrouwen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Zakjes met vocht in de eierstokken (ovariumcysten)
- Hoofdpijn
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Buikpijn
- Zich misselijk voelen, braken, diarree, buikkrampen en opgezwollen buik

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

### **Andere bijwerkingen bij mannen**

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, roodheid, bloeding, zwelling en/of irritatie

Vaak (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Zwelling van de aderen boven en achter de testikels (spataderbreuk)
- Borstontwikkeling, acne of gewichtstoename

Zeer zelden (kan maximaal 1 op de 10 000 personen treffen):

- Allergische reacties, bijvoorbeeld huiduitslag, rode huid, netelroos, zwelling van uw gezicht en daarbij moeite met ademen, kunnen optreden. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn.
- Uw astma kan verergeren.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de patroon of doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

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

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn, als de vloeistof deeltjes bevat of niet helder is.

Schrijf de datum van de dag dat u de voorgevulde pen GONAL-f voor het eerst gebruikt op de voorgevulde pen. Hiervoor wordt een sticker meegeleverd met de “Gebruiksaanwijzing”.

- Eenmaal geopend, dient de pen gedurende maximaal 28 dagen te worden bewaard tussen 2°C en 25°C.
- Gebruik het geneesmiddel niet als het langer dan 28 dagen in uw voorgevulde pen heeft gezeten. Na afloop van de behandeling moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is follitropine alfa.
- Elke voorgevulde pen met multidoseringspatroon bevat 900 I.E. (66 microgram) follitropine alfa in 1,44 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn poloxamer 188, sucrose, methionine, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumfosfaat-dihydraat, m-cresol, evenals geconcentreerd fosforzuur en natriumhydroxide voor pH-stelling, en water voor injecties.

### Hoe ziet GONAL-f eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- GONAL-f wordt gepresenteerd als een heldere, kleurloze vloeistof voor injectie in een voorgevulde pen.
- Het wordt geleverd in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en 20 wegwerpnaalden.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederland

**Fabrikant**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italië

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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

## Gebruiksaanwijzing

### GONAL-f VOORGEVULDE PEN 900 I.E./1,44 ml Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Follitropine alfa

#### Inhoudsopgave

---

Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen

**Stap 1** Uw benodigdheden verzamelen

**Stap 2** Klaarmaken voor injectie

**Stap 3** Uw naald bevestigen

**Stap 4** Uw dosis kiezen

**Stap 5** Uw dosis injecteren

**Stap 6** De naald na elke injectie verwijderen

**Stap 7** Na de injectie

**Stap 8** De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

#### Belangrijke informatie over de GONAL-f voorgevulde pen

---

- Lees de gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u uw GONAL-f voorgevulde pen gebruikt.
- Volg altijd de aanwijzingen in deze gebruiksaanwijzing en instructies die uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gegeven, omdat deze kunnen verschillen van uw vroegere ervaring. Met deze informatie kan een onjuiste behandeling of infectie als gevolg van een naaldprik of letsel als gevolg van gebroken glas worden voorkomen.
- De GONAL-f voorgevulde pen is uitsluitend voor subcutane injectie.
- Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen uitsluitend als uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg u instructies geeft over hoe u de pen op de juiste wijze moet gebruiken.
- Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel GONAL-f voorgevulde pennen u nodig heeft om uw behandeling te voltooien.
- Geef uzelf de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip.
- De getallen in het **dosisterugkoppelingsvenster** geven het getal weer in internationale eenheden, of I.E., en tonen de dosis follitropine alfa. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal u vertellen hoeveel I.E. follitropine alfa u elke dag moet injecteren.
- De in het **dosisterugkoppelingsvenster** weergegeven getallen helpen u om:
  - a. de aan u voorgeschreven dosis te kiezen (afbeelding 1);
  - b. te controleren of u een volledige injectie heeft gegeven (afbeelding 2);
  - c. de resterende dosis af te lezen die met een tweede pen moet worden geïnjecteerd (afbeelding 3).
- Verwijder na elke injectie de naald onmiddellijk van de pen.



Afb. 1



Afb. 2



Afb. 3

Gebruik naalden **niet** opnieuw.

Deel de pen en/of de naalden **niet** met anderen.

Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken.

### Hoe gebruikt u het behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen?

Op de laatste pagina vindt u een behandelingsdagboek. Gebruik het behandelingsdagboek om bij te houden hoeveel geïnjecteerd is.

Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren kan invloed hebben op uw behandeling.

- Noteer het behandelingsdagnummer (kolom 1), de datum (kolom 2), het tijdstip van uw injectie (kolom 3) en het volume van uw pen (kolom 4).
- Noteer uw voorgeschreven dosis (kolom 5).
- Controleer of u de juiste dosis kiest voordat u injecteert (kolom 6).
- Lees na de injectie het getal in het **dosisterugkoppelingsvenster** af.
- Bevestig dat u een volledige injectie krijgt (kolom 7) of noteer het getal dat in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven als het niet "0" is (kolom 8).
- Injecteer uzelf indien nodig met een tweede pen. Kies daarbij uw resterende dosis die u heeft opgeschreven in de rubriek "Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie" (kolom 8).
- Noteer deze resterende dosis in de rubriek "**Ingestelde hoeveelheid om te injecteren**" (kolom 6) op de volgende regel.

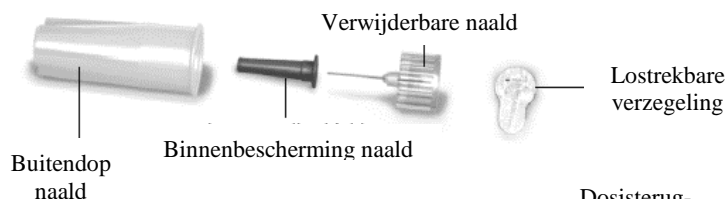
Wanneer u uw dagelijkse injectie(s) in uw behandelingsdagboek noteert, kunt u elke dag controleren of u de volledige voorgeschreven dosis heeft gekregen.

Een voorbeeld van een behandelingsdagboek:

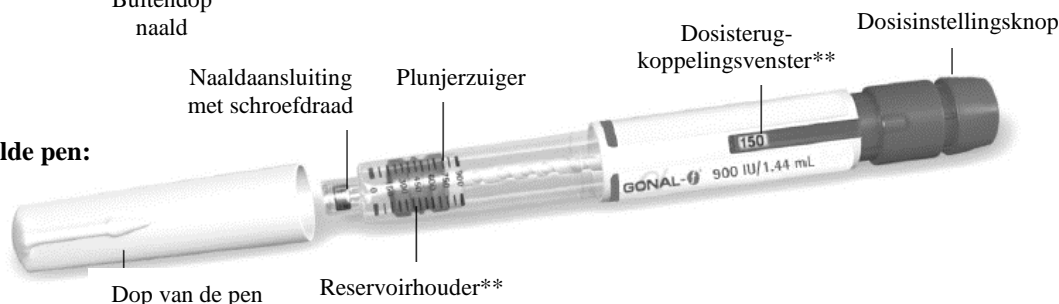
| 1<br>Behandelingsdagnummer | 2<br>Datum | 3<br>Tijd | 4<br>Volume pen<br><small>900 IE/1,44 ml</small> | 5<br>Voor-geschreven dosis | 6      7      8                         |   |
|----------------------------|------------|-----------|--|----------------------------|---|---|
|                            |            |           |  |                            | Ingestelde hoeveelheid om te injecteren | Dosisterugkoppelingsvenster<br>Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een tweede injectie   |
| nr. 1                      | 10/06      | 7:00      | 900 IE   | 350                        | 350                                     | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| nr. 2                      | 11/06      | 7:00      | 900 IE   | 350                        | 350                                     | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |
| nr. 3                      | 12/06      | 7:00      | 900 IE   | 350                        | 350                                     | <input type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input checked="" type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid <b>150</b> ..met nieuwe pen |
| nr. 3                      | 12/06      | 7:00      | 900 IE   | N.v.t.                     | <b>150</b>                              | <input checked="" type="checkbox"/> "0" betekent injectie volledig<br><input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen         |

## Vertrouwd raken met uw GONAL-f voorgevulde pen

### Uw naald\*:



### Uw voorgevulde pen:



\*Uitsluitend ter illustratie.

\*\*De getallen in het **Dosisterugkoppelingsvenster** en de reservoirhouder geven het aantal internationale eenheden (I.E.) van het geneesmiddel weer.

## Stap 1 Uw benodigheden verzamelen

1.1 Laat de voorgevulde pen vóór gebruik gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur liggen, zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur kan komen.

Gebruik **geen** magnetron of ander verwarmingselement om de pen op te warmen.

1.2 Maak een schoon gebied en vlak oppervlak klaar, zoals een tafel of werkblad, in een goed verlichte ruimte.

1.3 U heeft ook nodig (niet meegeleverd in de verpakking):

- Alcoholdoekjes en een container voor scherp afval (afbeelding 4).

1.4 Was uw handen met water en zeep, en maak ze goed droog (afbeelding 5).

1.5 Gebruik uw hand om de GONAL-f voorgevulde pen uit de verpakking te nemen.

Gebruik **geen** hulpmiddelen; het gebruik van hulpmiddelen kan de pen beschadigen.

1.6 Controleer of de naam op de voorgevulde pen GONAL-f is.

1.7 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de pen (afbeelding 6).

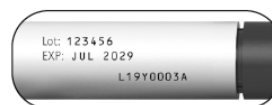
Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken of als op uw voorgevulde pen **niet** GONAL-f staat.



Afb. 4



Afb. 5

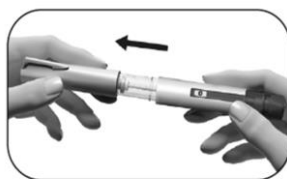


Afb. 6

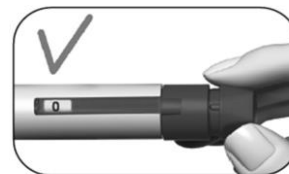
## Stap 2 Klaarmaken voor injectie

---

- 2.1 Trek de dop van de pen af (afbeelding 7).
- 2.2 Controleer of het geneesmiddel helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.



Afb. 7



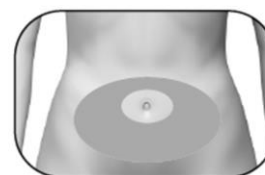
Afb. 8

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel verkleurd of troebel is, omdat dit een infectie kan veroorzaken.

- 2.3 Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster is ingesteld op "0" (afbeelding 8).

Kies uw injectieplaats:

- 2.4 Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet u de injectieplaatsen tonen die u op de buik moet gebruiken (afbeelding 9). Om irritatie van de huid tot een minimum te beperken, kiest u elke dag een andere injectieplaats.
- 2.5 Reinig de huid op de injectieplaats door er met een alcoholdoekje over te wrijven.



Afb. 9

Raak de gereinigde huid **niet** aan en dek ze **niet** af.

## Stap 3 Uw naald bevestigen

---

**Belangrijk:** Zorg er altijd voor dat u voor elke injectie een nieuwe naald gebruikt. Naalden opnieuw gebruiken kan een infectie veroorzaken.

- 3.1 Neem een nieuwe naald. Gebruik uitsluitend de meegeleverde naalden "voor eenmalig gebruik".
- 3.2 Controleer of de buitendop van de naald niet beschadigd is.
- 3.3 Houd de buitendop van de naald stevig vast.
- 3.4 Controleer of de lostrekbare verzegeling op de buitendop van de naald niet beschadigd is of los zit, en of de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is (afbeelding 10).
- 3.5 Verwijder de lostrekbare verzegeling (afbeelding 11).



Afb. 10



Afb. 11

Gebruik de naald **niet** als deze beschadigd is, de uiterste houdbaarheidsdatum ervan verstreken is of als de buitendop van de naald of de lostrekbare verzegeling beschadigd is of los zit. Naalden gebruiken waarvan de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is of naalden gebruiken met een beschadigde lostrekbare verzegeling of buitendop van de naald kan leiden tot een infectie. Gooi deze weg in een container voor scherp afval en neem een nieuwe naald.

- 3.6 Schroef de buitendop van de naald op de tip met schroefdraad van de GONAL-f voorgevulde pen

totdat u een lichte weerstand voelt (afbeelding 12).

Bevestig de naald **niet** te strak; daardoor kan de naald na de injectie moeilijk te verwijderen zijn.

3.7 Verwijder de buitendop van de naald door er voorzichtig aan te trekken (afbeelding 13).

3.8 Bewaar deze om later weer te gebruiken (afbeelding 14).

Gooi de buitendop van de naald **niet** weg, omdat deze letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik zal voorkomen wanneer u de naald van de voorgevulde pen verwijdert.

3.9 Houd de GONAL-f voorgevulde pen vast met de naald omhoog gericht (afbeelding 15).

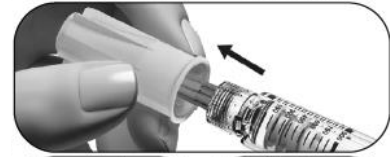
3.10 Verwijder de groene binnenbescherming van de naald voorzichtig en gooi deze weg (afbeelding 16).

Plaats de groene binnenbescherming van de naald **niet** opnieuw op de naald, omdat dit kan leiden tot letsel en een infectie als gevolg van een naaldprik.

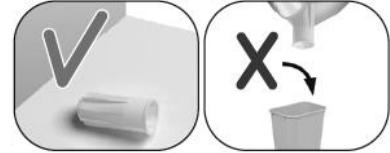
3.11 Kijk goed naar de punt van de naald of er kleine druppeltjes vloeistof zijn.



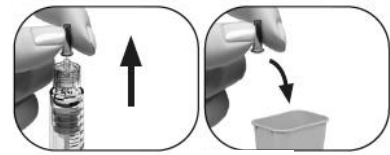
Afb. 12



Afb. 13



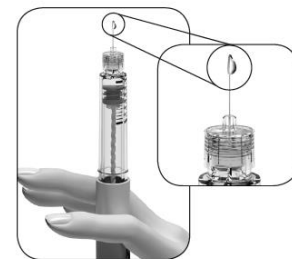
Afb. 14



Afb. 15

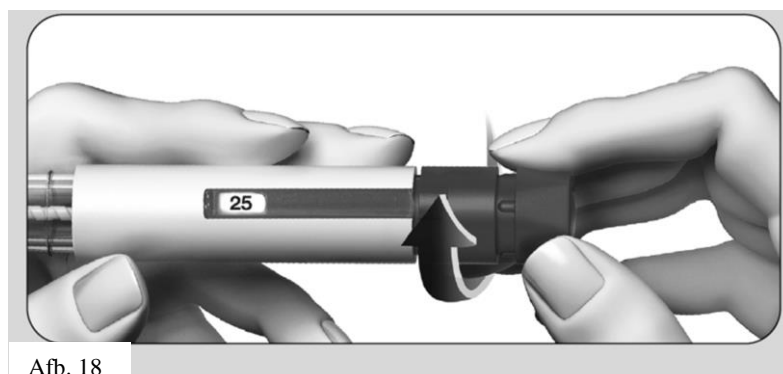
Afb. 16

| Bij                        | Dan  |
|----------------------------|--|
| Gebruik van een nieuwe pen | <p>Controleer op een druppeltje vloeistof op de punt van de naald (afbeelding 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als u een klein druppeltje vloeistof ziet, ga dan verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b>.</li> <li>Als u geen klein druppeltje ziet op of vlak bij de punt van de naald, moet u de stappen <b>op de volgende pagina</b> uitvoeren om lucht uit het systeem te verwijderen.</li> </ul> |
| Hergebruik van een pen     | Het is NIET nodig om te controleren op een druppeltje vloeistof. Ga onmiddellijk verder naar <b>Stap 4 Uw dosis kiezen</b> .   |



Afb. 17

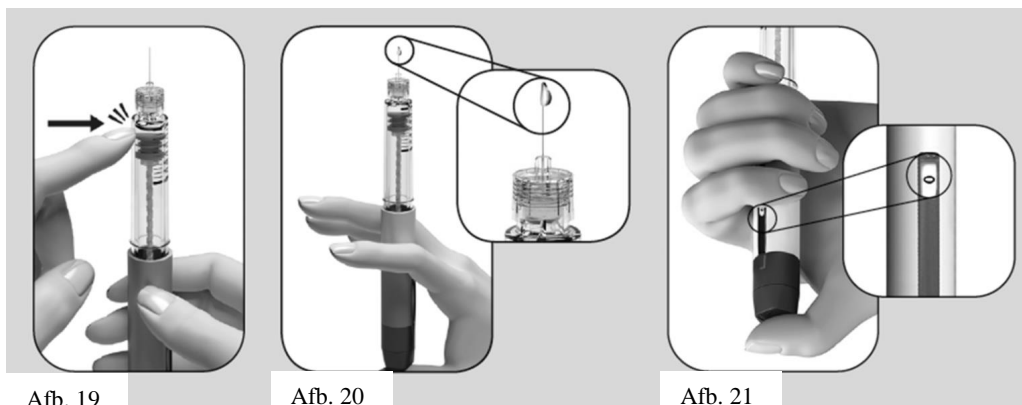
Als u geen kleine druppeltjes vloeistof op of vlak bij de punt ziet de eerste keer dat u een nieuwe pen gebruikt, gaat u als volgt te werk:



Afb. 18



1. Draai de dosisinstellingsknop voorzichtig verder totdat u “25” in het **dosisterugkoppelingsvenster** ziet staan (afbeelding 18).
  - U kunt de dosisinstellingsknop terugdraaien als u deze voorbij “25” heeft gedraaid.



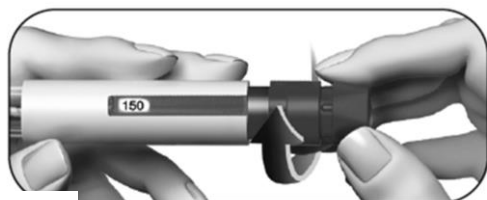
2. Houd de pen vast met de naald omhoog gericht.
3. Tik zacht tegen de reservoirhouder (afbeelding 19).
4. Duw de dosisinstellingsknop **zo ver mogelijk** in. Er verschijnt een klein druppeltje vloeistof aan de punt van de naald (afbeelding 20).
5. Controleer of het **dosisterugkoppelingsvenster** “0” aangeeft (afbeelding 21).
6. Ga verder naar **Stap 4 Uw dosis kiezen**.

Als er geen klein druppeltje vloeistof verschijnt, neemt u contact op met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

#### Stap 4 Uw dosis kiezen

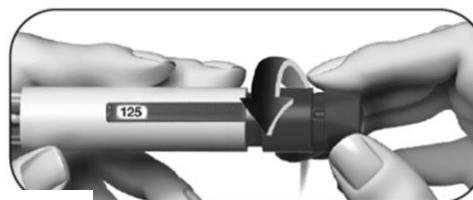
**Opmerking:** De pen bevat 900 I.E. follitropine alfa. Op de pen van 900 I.E. kunt u een maximale enkelvoudige dosis van 450 I.E. instellen. De kleinste enkelvoudige dosis die u kunt instellen, is 12,5 I.E. en de dosis kan worden verhoogd in stappen van 12,5 I.E.

- 4.1 Draai de dosisinstellingsknop totdat uw benodigde dosis in het dosisterugkoppelingsvenster wordt weergegeven.
  - Voorbeeld: Als uw benodigde dosis “150” I.E. is, controleer dan of u in het dosisterugkoppelingsvenster “150” ziet staan (afbeelding 22). Een onjuiste hoeveelheid van het geneesmiddel injecteren, kan invloed hebben op uw behandeling.



Afb. 22

- Draai de dosisinstellingsknop **verder** om een hogere dosis te kiezen (afbeelding 22).



Afb. 23

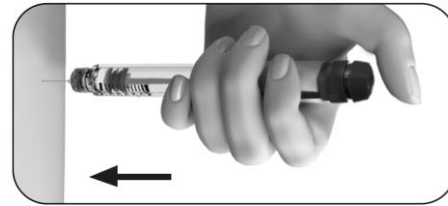
- U kunt de dosisinstellingsknop **terugdraaien** als u deze voorbij uw benodigde dosis draait (afbeelding 23).

- 4.2 Controleer, voordat u verder gaat met de volgende stap, of uw **volledige voorgeschreven dosis** in het **dosisterugkoppelingsvenster** wordt weergegeven.

## Stap 5 Uw dosis injecteren

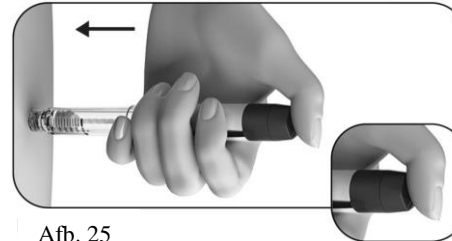
**Belangrijk:** Injecteer de dosis volgens de instructies van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

5.1 Duw de naald langzaam volledig in de huid (afbeelding 24).



Afb. 24

5.2 Plaats uw duim in het midden van de dosisinstellingsknop. **Duw de dosisinstellingsknop langzaam zo ver mogelijk in** en houd deze vast om de volledige injectie te voltooien (afbeelding 25).



Afb. 25

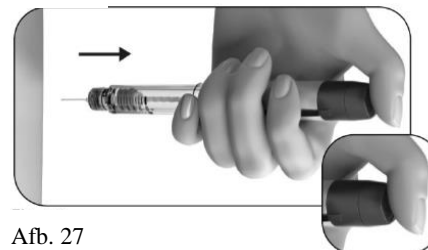
**Opmerking:** Hoe hoger de dosis, hoe langer het duurt om deze te injecteren.

5.3 Houd de dosisinstellingsknop ten minste 5 seconden ingedrukt voordat u de naald uit de huid verwijdert (afbeelding 26).

- Het dosisgetal in het **dosisterugkoppelingsvenster** springt terug op “0”.
- Trek na ten minste 5 seconden de naald uit de huid **terwijl u de dosisinstellingsknop ingedrukt houdt** (afbeelding 27).
- Wanneer de naald uit de huid is verwijderd, laat u de dosisinstellingsknop los.



Afb. 26



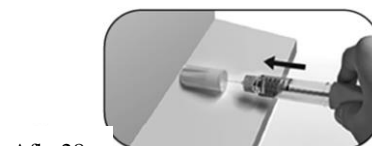
Afb. 27

Laat de dosisinstellingsknop **niet** los totdat u de naald uit de huid heeft verwijderd.

## Stap 6 De naald na elke injectie verwijderen

---

- 6.1 Plaats de buitendop van de naald op een vlak oppervlak.
- 6.2 Houd de GONAL-f voorgevulde pen stevig vast met één hand en stop de naald in de buitendop van de naald (afbeelding 28).
- 6.3 Duw de naald met de dop erop vervolgens tegen een stevig oppervlak totdat u een klik (“click”) hoort (afbeelding 29).
- 6.4 Pak de buitendop van de naald vast en schroef de naald los door hem in de tegenovergestelde richting te draaien (afbeelding 30).
- 6.5 Voer de gebruikte naald op een veilige manier af in een container voor scherp afval (afbeelding 31). Wees voorzichtig met de naald om letsel als gevolg van de naald te voorkomen.



Afb. 28



Afb. 29



Afb. 30

Afb. 31

Een gebruikte naald **niet** opnieuw gebruiken en **niet** delen met anderen.

## Stap 7 Na de injectie

---

- 7.1 Controleer of u een volledige injectie heeft gegeven:

- Controleer of het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft (afbeelding 32).

Als het dosisterugkoppelingsvenster “0” aangeeft, heeft u uw dosis voltooid.

Indien het dosisterugkoppelingsvenster een getal **hoger dan “0”** aangeeft, betekent dit dat de GONAL-f voorgevulde pen leeg is. U heeft niet uw volledige voorgeschreven dosis gekregen en moet stap 7.2 hieronder uitvoeren.

- 7.2 Voer een gedeeltelijke injectie uit (alleen indien nodig):

- Het **dosisterugkoppelingsvenster** geeft de ontbrekende hoeveelheid aan die u moet injecteren met een nieuwe pen. In het getoonde voorbeeld is de ontbrekende hoeveelheid “50” I.E. (afbeelding 33).

Om de dosis met een tweede pen te voltooien, herhaalt u stap 1 tot en met 8.



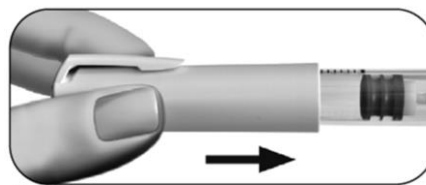
Afb. 32



Afb. 33

## Stap 8 De GONAL-f voorgevulde pen bewaren

- 8.1 Plaats de dop van de pen opnieuw op de pen om een infectie te voorkomen (afbeelding 34).
- 8.2 Bewaar de pen op een veilige plaats met de dop erop en zoals vermeld in de bijsluiters.
- 8.3 Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen moet weggoien wanneer deze leeg is.



Afb. 34

Bewaar de pen **niet** met de naald er nog op, omdat dit een infectie kan veroorzaken. Gebruik de GONAL-f voorgevulde pen **niet** opnieuw als deze is gevallen, of als de pen gebarsten of beschadigd is, omdat dit letsel kan veroorzaken. Als u vragen heeft, moet u contact opnemen met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

## Behandelingsdagboek van uw GONAL-f voorgevulde pen

| 1<br>Behandelings-<br>dag-<br>nummer | 2<br>Datum | 3<br>Tijd | 4<br>Volume pen<br>900 IE/1,44 ml | 5<br>Voor-<br>geschreven<br>dosis | 6 7 8<br>Dosisterugkoppelingsvenster                       |   |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|
|                                      |            |           |                                   |                                   | 6<br>Ingestelde hoeveelheid<br>om te injecteren            | 8<br>Hoeveelheid die moet worden ingesteld voor een<br>tweede injectie  |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen - |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |
|                                      | /          | :         | 900 IE                            |                                   | <input type="checkbox"/> "0" betekent<br>injectie volledig | <input type="checkbox"/> indien niet "0", tweede injectie nodig<br>Injecteer deze hoeveelheid .....met nieuwe pen   |

Deze gebruiksaanwijzing is voor het laatst goedgekeurd in: {MM/JJJJ}.