

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 5,5 Mikrogramm Follitropin alfa\*, entsprechend 75 I.E. Pro ml der rekonstituierten Lösung sind 75 I.E. enthalten.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Aussehen des Pulvers: Weißes gefriergetrocknetes Pellet.

Aussehen des Lösungsmittels: Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,5 bis 7,5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

## Dosierung

Die Dosisempfehlungen für GONAL-f entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen von GONAL-f zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

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

### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 I.E. bis 10 000 I.E. hCG einmalig 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion verabreicht.

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

##### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

Die Injektionsstelle ist täglich zu wechseln.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Allgemeine Empfehlungen

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

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

## Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

## Behandlung von Frauen

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

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

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

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

### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden:

Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\,500$  pg/ml oder  $> 20\,200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt meistens nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

### Kongenitale Missbildungen

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

### Thromboembolische Ereignisse

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

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

### Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandlung von Frauen

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

##### Gefäßerkrankungen

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

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

## Elimination

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Sucrose  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Methionin  
Polysorbat 20  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Öffnung und Rekonstitution zur sofortigen Anwendung und zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

GONAL-f ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver befindet sich in 3 ml Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abtrennbarem Schnappdeckel. Das Lösungsmittel (1 ml) befindet sich in 1 ml Fertigspritzen (Glas Typ I) mit Gummistopfen.

Das Arzneimittel ist in Packungen zu 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen mit Lösungsmittel erhältlich.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

GONAL-f muss vor Gebrauch mit beigefügtem Lösungsmittel rekonstituiert werden (siehe Abschnitt „Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösungsmittel“ in der Packungsbeilage).

GONAL-f kann mit Lutropin alfa gemischt werden und zusammen mit Lutropin alfa in einer einzigen Injektion verabreicht werden. In diesem Fall muss das Lutropin alfa zuerst rekonstituiert werden und mit der so entstandenen Lösung dann die Rekonstitution des GONAL-f-Pulvers erfolgen. Studien haben gezeigt, dass sich Aktivität, Stabilität, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften der Wirkstoffe bei gleichzeitiger Verabreichung mit Lutropin alfa nicht signifikant verändern.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche zur Mehrfachdosierung enthält 87 Mikrogramm Follitropin alfa\* (entsprechend 1 200 I.E.), um 77 Mikrogramm (entsprechend 1 050 I.E.) in 1,75 ml bereitzustellen. Pro ml der rekonstituierten Lösung sind 600 I.E. enthalten.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Die rekonstituierte Lösung enthält 9,45 mg Benzylalkohol je ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Aussehen des Pulvers: Weißes gefriergetrocknetes Pellet.

Aussehen des Lösungsmittels: Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,5 bis 7,5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

## Dosierung

Die Dosisempfehlungen für GONAL-f entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen von GONAL-f zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

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

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

In folgender Tabelle sind die Volumina angegeben, die injiziert werden müssen, um die verschriebenen Dosen zu erhalten:

<b>Dosis (I.E.)</b>	<b>zu injizierendes Volumen (ml)</b>
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst

wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 I.E. bis 10 000 I.E. hCG einmalig 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion verabreicht.

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

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

### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

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

Aufgrund einer möglichen Lokalreaktion gegenüber Benzylalkohol sollte an aufeinanderfolgenden Tagen nicht dieselbe Injektionsstelle verwendet werden.

Individuell rekonstituierte Durchstechflaschen sollten nur für eine einzige Patientin/einen einzigen Patienten verwendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

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

##### Allgemeine Empfehlungen

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

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

##### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

##### Behandlung von Frauen

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

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

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

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

##### Ovariell es Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\ 500$  pg/ml oder  $> 20\ 200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt meistens nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

#### Kongenitale Missbildungen

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

#### Thromboembolische Ereignisse

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

#### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

#### Natriumgehalt

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

#### Benzylalkohol enthaltendes Lösungsmittel

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel enthält dieses Arzneimittel 1,23 mg Benzylalkohol pro 75 I.E. Dosis, entsprechend 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

##### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

##### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

## Behandlung von Frauen

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

### Gefäßerkrankungen

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung von r-hFSH sind die Spiegel von Inhibin und Östradiol (E2) erhöht, mit anschließender Induktion der Follikelentwicklung. Der Anstieg des Inhibin-Serumspiegels erfolgt schnell und kann bereits am dritten Tag der r-hFSH-Verabreichung beobachtet werden, während der E2-Spiegel mehr Zeit benötigt und ein Anstieg erst ab dem vierten Tag der Behandlung zu beobachten ist. Nach etwa 4 bis 5 Tagen täglicher r-hFSH-Gabe beginnt das Gesamtfollikelvolumen anzusteigen und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

#### Elimination

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Bei Kaninchen führte die einmalige subkutane Injektion der Formulierung mit 0,9 % Benzylalkohol und auch die einmalige subkutane Injektion von nur 0,9 % Benzylalkohol in beiden Fällen zu einem leichten Bluterguss und einer subkutanen Entzündung oder entsprechend nach einmaligen intramuskulären Injektionen zu leicht entzündlichen und degenerativen Veränderungen.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Sucrose  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke  
Benzylalkohol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Die rekonstituierte Injektionslösung ist bei Temperaturen bis zu 25°C 28 Tage haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Vor der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

GONAL-f ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver befindet sich in einer 3 ml Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abtrennbarem Schnappdeckel. Das Lösungsmittel befindet sich in einer 2 ml Fertigspritze (Glas Typ I) mit Gummistopfen. Dazu werden Injektionsspritzen aus Polypropylen mit jeweils daran fixierten Nadeln aus korrosionsfreiem Stahl zur Verfügung gestellt.

Das Arzneimittel ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Rekonstitution und 15 Einwegspritzen zur Injektion skaliert in FSH-Einheiten erhältlich.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver muss vor Gebrauch mit den beigefügten 2 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver darf mit keinem weiteren Behältnis GONAL-f zusammen rekonstituiert werden.

Die beigefügte Fertigspritze mit Lösungsmittel darf nur zur Rekonstitution verwendet werden und ist anschließend entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Ein Set mit Injektionsspritzen, in FSH-Einheiten skaliert, ist der GONAL-f Multidose Schachtel beigefügt. Alternativ dazu kann eine 1 ml Spritze mit ml-Skalierung und vorfixierter Nadel verwendet werden (siehe Abschnitt „Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösungsmittel“ in der Packungsbeilage).

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/95/001/021

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche zur Mehrfachdosierung enthält 44 Mikrogramm Follitropin alfa\* (entsprechend 600 I.E.), um 33 Mikrogramm (entsprechend 450 I.E.) in 0,75 ml bereitzustellen. Pro ml der rekonstituierten Lösung sind 600 I.E. enthalten.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Die rekonstituierte Lösung enthält 9,45 mg Benzylalkohol je ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Aussehen des Pulvers: Weißes gefriergetrocknetes Pellet.

Aussehen des Lösungsmittels: Klare farblose Lösung.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,5 bis 7,5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

## Dosierung

Die Dosisempfehlungen für GONAL-f entsprechen den für urinäres FSH gebräuchlichen Dosierungen. Klinische Untersuchungen von GONAL-f zeigen, dass sich die tägliche Dosis, Anwendungsschemata und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten.

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

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

In folgender Tabelle sind die Volumina angegeben, die injiziert werden müssen, um die verschriebenen Dosen zu erhalten:

<b>Dosis (I.E.)</b>	<b>zu injizierendes Volumen (ml)</b>
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst

wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

Um die Endreifung der Follikel zu induzieren, werden 250 Mikrogramm r-hCG oder 5 000 I.E. bis 10 000 I.E. hCG einmalig 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion verabreicht.

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

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

### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

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

Aufgrund einer möglichen Lokalreaktion gegenüber Benzylalkohol sollte an aufeinanderfolgenden Tagen nicht dieselbe Injektionsstelle verwendet werden.

Individuell rekonstituierte Durchstechflaschen sollten nur für eine einzige Patientin/einen einzigen Patienten verwendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

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

##### Allgemeine Empfehlungen

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

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

##### Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

##### Behandlung von Frauen

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

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

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

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

##### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden: Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\ 500$  pg/ml oder  $> 20\ 200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt meistens nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

#### Kongenitale Missbildungen

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

#### Thromboembolische Ereignisse

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

#### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

#### Natriumgehalt

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

#### Benzylalkohol enthaltendes Lösungsmittel

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel enthält dieses Arzneimittel 1,23 mg Benzylalkohol pro 75 I.E. Dosis, entsprechend 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

##### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

##### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

## Behandlung von Frauen

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

### Gefäßerkrankungen

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung von r-hFSH sind die Spiegel von Inhibin und Östradiol (E2) erhöht, mit anschließender Induktion der Follikelentwicklung. Der Anstieg des Inhibin-Serumspiegels erfolgt schnell und kann bereits am dritten Tag der r-hFSH-Verabreichung beobachtet werden, während der E2-Spiegel mehr Zeit benötigt und ein Anstieg erst ab dem vierten Tag der Behandlung zu beobachten ist. Nach etwa 4 bis 5 Tagen täglicher r-hFSH-Gabe beginnt das Gesamtfollikelvolumen anzusteigen und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

##### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

##### Elimination

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

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Bei Kaninchen führte die einmalige subkutane Injektion der Formulierung mit 0,9 % Benzylalkohol und auch die einmalige subkutane Injektion von nur 0,9 % Benzylalkohol in beiden Fällen zu einem leichten Bluterguss und einer subkutanen Entzündung oder entsprechend nach einmaligen intramuskulären Injektionen zu leicht entzündlichen und degenerativen Veränderungen.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Sucrose  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke  
Benzylalkohol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Die rekonstituierte Injektionslösung ist bei Temperaturen bis zu 25°C 28 Tage haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Vor der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

GONAL-f ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver befindet sich in einer 3 ml Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und abtrennbarem Schnappdeckel. Das Lösungsmittel befindet sich in einer 1 ml Fertigspritze (Glas Typ I) mit Gummistopfen. Dazu werden Injektionsspritzen aus Polypropylen mit jeweils daran fixierten Nadeln aus korrosionsfreiem Stahl zur Verfügung gestellt.

Das Arzneimittel ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Rekonstitution und 6 Einwegspritzen zur Injektion skaliert in FSH-Einheiten erhältlich.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver muss vor Gebrauch mit dem beigefügten 1 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver darf mit keinem weiteren Behältnis GONAL-f zusammen rekonstituiert werden.

Die beigefügte Fertigspritze mit Lösungsmittel darf nur zur Rekonstitution verwendet werden und ist anschließend entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Ein Set mit Injektionsspritzen, in FSH-Einheiten skaliert, ist der GONAL-f Multidose Schachtel beigefügt. Alternativ dazu kann eine 1 ml Spritze mit ml-Skalierung und vorfixierter Nadel verwendet werden (siehe Abschnitt „Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösungsmittel“ in der Packungsbeilage).

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/95/001/031

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 150 I.E. (entspricht 11 Mikrogramm) Follitropin alfa\* in 0,24 ml Lösung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare farblose Lösung.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

#### Dosierung

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

und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten. Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit GONAL-f im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von GONAL-f zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Siehe Abschnitt 5.1

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

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

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

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

##### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Allgemeine Empfehlungen

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

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

## Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

## Behandlung von Frauen

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

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

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

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

### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden:

Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\ 500$  pg/ml oder  $> 20\ 200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

### Kongenitale Missbildungen

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

### Thromboembolische Ereignisse

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

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

### Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandlung von Frauen

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

##### Gefäßerkrankungen

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

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

## Elimination

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poloxamer 188  
Sucrose  
Methionin  
Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
m-Cresol  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,24 ml Injektionslösung in einer 3 ml Patrone (Typ I Glas), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer gebördelten Aluminiumkappe mit einem schwarzen Gummieinsatz.

Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 4 Injektionsnadeln, die zur Anwendung mit dem Pen vorgesehen sind.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Siehe „Hinweise für den Gebrauch“.

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

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist. Nicht verbrauchte Injektionslösung muss spätestens 28 Tage nach Anbruch verworfen werden.

Die Patrone von GONAL-f 150 I.E./0,24 ml Injektionslösung im Fertigpen kann nicht entnommen werden.

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/95/001/036

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 300 I.E. (entspricht 22 Mikrogramm) Follitropin alfa\* in 0,48 ml Lösung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare farblose Lösung.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

#### Dosierung

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

und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten. Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit GONAL-f im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von GONAL-f zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Siehe Abschnitt 5.1

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

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

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

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

##### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Allgemeine Empfehlungen

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

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

## Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

## Behandlung von Frauen

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

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

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

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

### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden:

Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\,500$  pg/ml oder  $> 20\,200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

### Kongenitale Missbildungen

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

### Thromboembolische Ereignisse

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

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

### Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandlung von Frauen

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

##### Gefäßkrankungen

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

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

## Elimination

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poloxamer 188  
Sucrose  
Methionin  
Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
m-Cresol  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,48 ml Injektionslösung in einer 3 ml Patrone (Typ I Glas), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer gebördelten Aluminiumkappe mit einem schwarzen Gummieinsatz.

Eine Packung enthält 1 Fertipen und 8 Injektionsnadeln, die zur Anwendung mit dem Pen vorgesehen sind.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Siehe „Hinweise für den Gebrauch“.

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

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist. Nicht verbrauchte Injektionslösung muss spätestens 28 Tage nach Anbruch verworfen werden.

Die Patrone von GONAL-f 300 I.E./0,48 ml Injektionslösung im Fertipen kann nicht entnommen werden.

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/95/001/033

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare farblose Lösung.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

#### Dosierung

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

und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten. Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit GONAL-f im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von GONAL-f zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Siehe Abschnitt 5.1

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

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

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

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

##### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Allgemeine Empfehlungen

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

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

## Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

## Behandlung von Frauen

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

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

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

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

### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden:

Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\ 500$  pg/ml oder  $> 20\ 200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

### Kongenitale Missbildungen

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

### Thromboembolische Ereignisse

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

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

### Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandlung von Frauen

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

##### Gefäßerkrankungen

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

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

## Elimination

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poloxamer 188  
Sucrose  
Methionin  
Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
m-Cresol  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Siehe „Hinweise für den Gebrauch“.

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

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist. Nicht verbrauchte Injektionslösung muss spätestens 28 Tage nach Anbruch verworfen werden.

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

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/95/001/034

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 900 I.E. (entspricht 66 Mikrogramm) Follitropin alfa\* in 1,44 ml Lösung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare farblose Lösung.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene Frauen

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

#### Erwachsene Männer

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

#### Dosierung

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

und Therapieüberwachung nicht von den für urinäres FSH üblichen Methoden unterscheiden. Es wird angeraten, sich an die nachfolgend aufgeführten, empfohlenen Anfangsdosen zu halten. Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass die Patienten mit GONAL-f im Vergleich zu urinärem FSH durchschnittlich eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer benötigen. Deshalb wird es als gerechtfertigt angesehen, eine niedrigere Gesamtdosis von GONAL-f zu geben, als normalerweise bei urinärem FSH gebräuchlich ist, nicht nur, um die Entwicklung der Follikel zu optimieren, sondern auch, um das Risiko einer unerwünschten ovariellen Hyperstimulation zu minimieren. Siehe Abschnitt 5.1

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

#### Frauen mit Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom)

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

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

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

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

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

Die Behandlung für die Superovulation beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Zyklustag mit der Anwendung von täglich 150 bis 225 I.E. GONAL-f. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine ausreichende Follikelreifung (beurteilt durch Monitoring der Serum-Östrogenspiegel und/oder Ultraschalluntersuchung) erzielt ist, wobei die Dosis der ovariellen Reaktion der Patientin angepasst wird (üblicherweise bis maximal 450 I.E. täglich). Im Allgemeinen wird etwa am zehnten Behandlungstag eine ausreichende Follikelentwicklung erzielt (Spanne: 5 bis 20 Tage).

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

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

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

#### Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel

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

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

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

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

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

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

#### Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

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

##### Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Allgemeine Empfehlungen

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

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

## Porphyrie

Patienten, die an Porphyrie leiden oder bei denen Porphyriefälle in der Familie bekannt sind, müssen während der Behandlung mit GONAL-f engmaschig überwacht werden. Eine Verschlechterung oder erstes Auftreten einer Porphyrie kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

## Behandlung von Frauen

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

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

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

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

### Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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

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

Folgende Symptomatik kann in schweren Fällen eines OHSS beobachtet werden:

Unterleibsschmerzen, aufgeblähter Bauch, gravierende Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie und gastrointestinale Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei einer klinischen Untersuchung können auch Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen im Elektrolythaushalt, Aszites, Hämoperitoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax oder akute Atemnot festgestellt werden. Sehr selten können bei einem schweren OHSS Komplikationen auftreten wie Ovarialtorsion oder thromboembolische Ereignisse, z. B. Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

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

Durch Einhaltung der empfohlenen GONAL-f-Dosis und des empfohlenen Behandlungsschemas kann das Risiko einer ovariellen Überstimulation minimiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur frühzeitigen Identifizierung von Risikofaktoren werden die Überwachung der Stimulationszyklen mittels Ultraschall sowie Bestimmungen der Östradiolspiegel empfohlen.

Es liegen Hinweise vor, dass hCG eine Schlüsselrolle bei der Auslösung eines OHSS spielt und dass das Syndrom schwerwiegender und langwieriger verlaufen kann, wenn eine Schwangerschaft eintritt. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Anzeichen einer ovariellen Überstimulation (z. B. ein Östradiolspiegel im Serum von  $> 5\ 500$  pg/ml oder  $> 20\ 200$  pmol/l und/oder insgesamt  $\geq 40$  Follikel) kein hCG zu geben und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder geeignete Verhütungsmethoden (Barrieremethoden) anzuwenden. Ein OHSS kann sich rasch (innerhalb von 24 Stunden) oder innerhalb einiger Tage) entwickeln und zu einem schwerwiegenden medizinischen Ereignis werden. Es tritt zumeist nach Beendigung der Hormonbehandlung auf und ist etwa sieben bis zehn Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt. Deshalb sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen nach der hCG-Gabe unter Beobachtung bleiben.

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

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

#### Mehrlingsschwangerschaften

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

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

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

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

#### Fehlgeburten

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

#### Ektope Schwangerschaften

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

#### Neoplasmen der Fortpflanzungsorgane

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

### Kongenitale Missbildungen

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

### Thromboembolische Ereignisse

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

### Behandlung von Männern

Erhöhte endogene FSH-Spiegel deuten auf eine primäre testikuläre Insuffizienz hin. Solche Patienten sprechen auf eine Therapie mit GONAL-f/hCG nicht an. GONAL-f sollte nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

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

### Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten über exponierte Schwangere vor, um eine teratogene Wirkung von GONAL-f auszuschließen.

### Stillzeit

GONAL-f ist während der Stillzeit nicht indiziert.

### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Behandlung von Frauen

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

##### Gefäßerkrankungen

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

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Ovarialzysten

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

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

Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## Behandlung von Männern

### Erkrankungen des Immunsystems

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Exazerbation oder Verstärkung von Asthma

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Gynäkomastie, Varikozele

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

und der maximale Effekt wird, abhängig vom Ansprechen der Patientin, nach etwa 10 Tagen ab Beginn der r-hFSH-Gabe erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen

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

In klinischen Studien, die r-hFSH (Follitropin alfa) und urinäres FSH im Rahmen von assistierten Reproduktionstechniken (ART) (siehe untenstehende Tabelle) und zur Ovulationsinduktion verglichen, war GONAL-f wirksamer als urinäres FSH im Hinblick auf eine niedrigere Gesamtdosis und eine kürzere Behandlungsdauer, die benötigt wurde, um eine Follikelreifung einzuleiten. Bei Anwendung von GONAL-f im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wurden bei einer niedrigeren Gesamtdosis und bei kürzerer Behandlungsdauer im Vergleich zu urinärem FSH mehr Eizellen gewonnen.

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Follitropin alfa im Extrazellulärraum mit einer initialen Halbwertszeit von 2 Stunden verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 14 bis 17 Stunden aus dem Körper ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen im Steady-state liegt zwischen 9 und 11 l.

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

## Elimination

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poloxamer 188  
Sucrose  
Methionin  
Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
m-Cresol  
konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1,44 ml Injektionslösung in einer 3 ml Patrone (Typ I Glas), verschlossen mit einem Kolbenstopfen (Halogenbutylgummi) und einer gebördelten Aluminiumkappe mit einem schwarzen Gummieinsatz.

Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 20 Injektionsnadeln, die zur Anwendung mit dem Pen vorgesehen sind.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Siehe „Hinweise für den Gebrauch“.

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

Die Injektionslösung darf nicht angewendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist. Nicht verbrauchte Injektionslösung muss spätestens 28 Tage nach Anbruch verworfen werden.

Die Patrone von GONAL-f 900 I.E./1,44 ml Injektionslösung im Fertigpen kann nicht entnommen werden.

Benutzte Injektionsnadeln sind nach der Injektion unverzüglich zu entsorgen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/95/001/035

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Merck Serono S.A.  
Succursale d' Aubonne  
Zone Industrielle de l' Ourietta  
1170 Aubonne  
Schweiz

oder

Merck S.L.  
C/Batanes 1  
28760 Tres Cantos (Madrid)  
Spanien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)  
70026 Modugno (BA)  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 75 I.E., SCHACHTEL MIT 1, 5, 10 DURCHSTECHFLASCHEN UND 1, 5, 10 FERTIGSPRITZEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GONAL-f 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Follitropin alfa

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält 5,5 Mikrogramm Follitropin alfa, entsprechend 75 I.E. Pro ml der rekonstituierten Lösung sind 75 I.E. enthalten.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Methionin, Polysorbat 20, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).  
Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.  
1 Fertigspritze mit 1 ml Lösungsmittel.

5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.  
5 Fertigspritzen mit 1 ml Lösungsmittel.

10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.  
10 Fertigspritzen mit 1 ml Lösungsmittel.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Unverbrauchte restliche Injektionslösung ist zu verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/025 1 Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
1 Fertigspritze Lösungsmittel

EU/1/95/001/026 5 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
5 Fertigspritzen Lösungsmittel

EU/1/95/001/027 10 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
10 Fertigspritzen Lösungsmittel

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lösungsmittel Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN in BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 75 i.e.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 75 I.E., ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 75 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Follitropin alfa  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

75 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 75 I.E., ETIKETT DER FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit GONAL-f  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml/Fertigspritze

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, SCHACHTEL MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 FERTIGSPRITZE**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Follitropin alfa

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche zur Mehrfachdosierung enthält 87 Mikrogramm Follitropin alfa, entsprechend 1 200 I.E. Pro ml der rekonstituierten Lösung sind 600 I.E. enthalten.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).  
Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol 0,9%

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.  
1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel.  
15 Einwegspritzen zur Injektion, skaliert in FSH-Einheiten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Für mehrere Injektionen vorgesehen.  
Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die Fertigspritze mit Lösungsmittel darf nur zur Rekonstitution verwendet werden.  
Die rekonstituierte Durchstechflasche darf nur für einen einzigen Patienten verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Vor der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Im Originalbehältnis aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Unverbrauchte restliche Injektionslösung ist nach 28 Tagen zu verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/021 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
15 Einwegspritzen zur Injektion

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lösungsmittel Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 1050 i.e.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Follitropin alfa  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. DATUM DER REKONSTITUTION**

Datum:

**5. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**6. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 200 I.E./Durchstechflasche

**7. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, ETIKETT DER FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel zur Verwendung mit GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml  
Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol 0,9%

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml/Fertigspritze

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, SCHACHTEL MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 FERTIGSPRITZE**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Follitropin alfa

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche zur Mehrfachdosierung enthält 44 Mikrogramm Follitropin alfa, entsprechend 600 I.E. Pro ml der rekonstituierten Lösung sind 600 I.E. enthalten.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).  
Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol 0,9%

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.  
1 Fertigspritze mit 1 ml Lösungsmittel.  
6 Einwegspritzen zur Injektion, skaliert in FSH-Einheiten.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Für mehrere Injektionen vorgesehen.  
Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die Fertigspritze mit Lösungsmittel darf nur zur Rekonstitution verwendet werden.  
Die rekonstituierte Durchstechflasche sollte nur für einen einzigen Patienten verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Vor der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Im Originalbehältnis aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Unverbrauchte restliche Injektionslösung ist nach 28 Tagen zu verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/031 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
6 Einwegspritzen zur Injektion

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lösungsmittel Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 450 i.e.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-F 450 I.E./0,75 ML, ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Follitropin alfa  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. DATUM DER REKONSTITUTION**

Datum:

**5. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**6. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

600 I.E./Durchstechflasche

**7. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, ETIKETT DER FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel zur Verwendung mit GONAL-f 450 I.E./0,75 ml  
Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol 0,9%

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml/Fertigspritze

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 150 I.E./0,24 ML PEN, SCHACHTEL MIT 1 FERTIGPEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Ein Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 150 I.E. (entspricht 11 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,24 ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen.  
1 Mehrfachdosis-Fertigpen  
4 Injektionsnadeln.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Haltbarkeitsdauer außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig bis zu 3 Monate aufbewahrt werden. Danach muss es verworfen werden.

Nach Anbruch sollte das Arzneimittel zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/036 Injektionslösung im Fertigpen  
4 Injektionsnadeln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 150 i.e./0,24 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

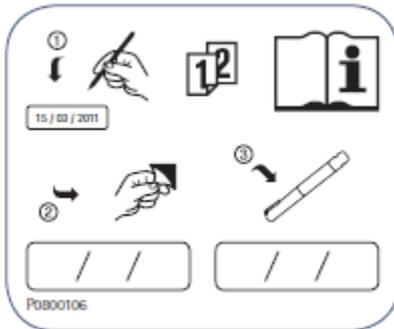
**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM PEN**

**GONAL-f 150 I.E./0,24 ML PEN, AUFKLEBER**

*Es wird ein Aufkleber mitgeliefert, auf dem der Patient den Tag der ersten Anwendung notieren kann.*



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 150 I.E./0,24 ML PEN, ETIKETT DES PENS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 150 I.E./0,24 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Haltbarkeit nach erstmaliger Anwendung: 28 Tage

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

150 I.E./0,24 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 300 I.E./0,48 ML PEN, SCHACHTEL MIT 1 FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 300 I.E. (entspricht 22 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,48 ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen.  
1 Mehrfachdosis-Fertigpen  
8 Injektionsnadeln.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Haltbarkeitsdauer außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig bis zu 3 Monate aufbewahrt werden. Danach muss es verworfen werden.

Nach Anbruch sollte das Arzneimittel zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/033 Injektionslösung im Fertigpen  
8 Injektionsnadeln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 300 i.e./0,48 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

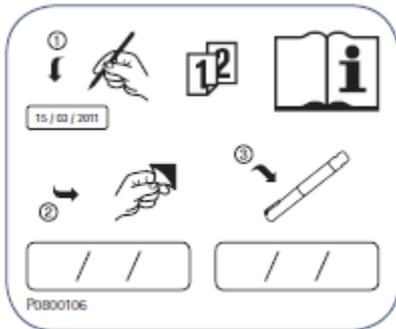
**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM PEN**

**GONAL-f 300 I.E./0,48 ML PEN, AUFKLEBER**

*Es wird ein Aufkleber mitgeliefert, auf dem der Patient den Tag der ersten Anwendung notieren kann.*



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 300 I.E./0,48 ML PEN, ETIKETT DES PENS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 300 I.E./0,48 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Haltbarkeit nach erstmaliger Anwendung: 28 Tage

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

300 I.E./0,48 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 450 I.E./0,72 ML, SCHACHTEL MIT 1 FERTIGPEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Ein Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,72 ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen.  
1 Mehrfachdosis-Fertigpen  
12 Injektionsnadeln

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Schutzkappe auf dem Pen belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Haltbarkeitsdauer außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig bis zu 3 Monate aufbewahrt werden. Danach muss es verworfen werden.

Nach Anbruch sollte das Arzneimittel zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/034 Injektionslösung im Fertigpen  
12 Injektionsnadeln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 450 i.e./0,72 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

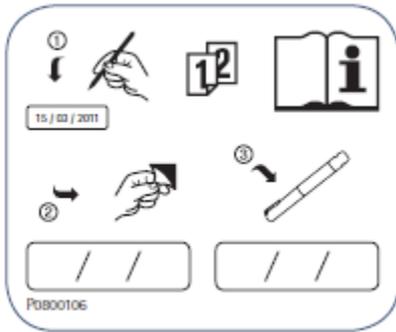
**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM PEN**

**GONAL-f 450 I.E./0,72 ML PEN, AUFKLEBER**

*Es wird ein Aufkleber mitgeliefert, auf dem der Patient den Tag der ersten Anwendung notieren kann.*



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 450 I.E./0,72 ML PEN, ETIKETT DES PENS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 450 I.E./0,72 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Haltbarkeit nach erstmaliger Anwendung: 28 Tage

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

450 I.E./0,72 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**GONAL-f 900 I.E./1,44 ML PEN, SCHACHTEL MIT 1 FERTIGPEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Ein Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 900 I.E. (entspricht 66 Mikrogramm) Follitropin alfa in 1,44 ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol, konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen.  
1 Mehrfachdosis-Fertigpen  
20 Injektionsnadeln.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Das Arzneimittel kann ungeöffnet innerhalb der Haltbarkeitsdauer außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig bis zu 3 Monate aufbewahrt werden. Danach muss es verworfen werden.

Nach Anbruch sollte das Arzneimittel zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/95/001/035 Injektionslösung im Fertigpen  
20 Injektionsnadeln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

gonal-f 900 i.e./1,44 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

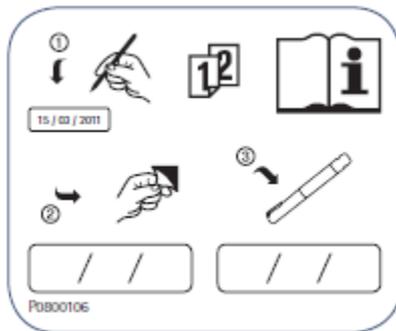
**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM PEN

### GONAL-f 900 I.E./1,44 ML PEN, AUFKLEBER

*Es wird ein Aufkleber mitgeliefert, auf dem der Patient den Tag der ersten Anwendung notieren kann.*



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GONAL-f 900 I.E./1,44 ML PEN, ETIKETT DES PENS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GONAL-f 900 I.E./1,44 ml Injektionslösung im Fertigpen  
Follitropin alfa  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Haltbarkeit nach erstmaliger Anwendung: 28 Tage

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

900 I.E./1,44 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### GONAL-f 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Follitropin alfa

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösungsmittel

#### 1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?

##### Was ist GONAL-f?

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### Wofür wird GONAL-f angewendet?

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere­methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos.

Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

### **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## **GONAL-f enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung dieses Arzneimittels**

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung).
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f injiziert wird, bevor Sie die Injektion selbst vornehmen können.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen Sie bitte sorgfältig die Anweisungen im Abschnitt „Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Wie viel Arzneimittel wird angewendet?**

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben.

#### **Frauen**

##### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.

- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

#### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen**

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen**

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atemprobleme können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abzubrechen.**

## Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Das Arzneimittel muss sofort nach der Zubereitung verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

GONAL-f darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze angewendet werden, ausgenommen zusammen mit Lutropin alfa. Studien haben gezeigt, dass diese beiden Arzneimittel miteinander gemischt und zusammen injiziert werden können, ohne dass eines der Produkte nachteilig beeinflusst wird.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Eine Durchstechflasche enthält 5,5 Mikrogramm Follitropin alfa.
- Nach der Zubereitung enthält die gebrauchsfertige Injektionslösung 75 I.E. (5,5 Mikrogramm) Follitropin alfa pro Milliliter Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Methionin, Polysorbat 20 sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.
- Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f wird als Pulver und Lösungsmittel angeboten, die zur Herstellung einer Injektionslösung verwendet werden.
- Das Pulver ist ein weißes Pellet in einer Durchstechflasche aus Glas.
- Das Lösungsmittel ist eine klare farblose Flüssigkeit in einer Fertigspritze mit je 1 ml Inhalt.
- GONAL-f steht in Packungen zu 1, 5 und 10 Durchstechflaschen mit Pulver, denen jeweils die entsprechende Anzahl Fertigspritzen mit Lösungsmittel beigelegt sind, zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## ZUBEREITUNG UND ANWENDUNG VON GONAL-f PULVER UND LÖSUNGSMITTEL

- In diesem Abschnitt erfahren Sie, wie GONAL-f Pulver und Lösungsmittel zubereitet und angewendet wird.
- Bevor Sie mit der Zubereitung beginnen, lesen Sie bitte zuerst diese Hinweise vollständig durch.
- Verabreichen Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.

### 1. Waschen Sie sich die Hände und suchen Sie eine saubere Ablagefläche

- Es ist wichtig, dass Ihre Hände und die verwendeten Gegenstände so sauber wie möglich sind.
- Ein guter Platz wäre zum Beispiel ein sauberer Tisch oder eine Arbeitsplatte in der Küche.

### 2. Legen Sie alle Gegenstände, die Sie benötigen, zurecht:

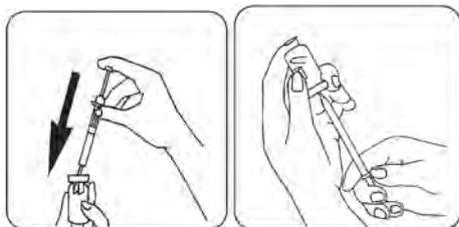
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (die klare Flüssigkeit)
- 1 Durchstechflasche mit GONAL-f (das weiße Pulver)
- 1 Nadel für die Zubereitung)
- 1 dünne Nadel für die Injektion unter die Haut

Nicht in der Packung enthalten:

- 2 Alkoholtupfer
- 1 Abfallbehälter für spitze Gegenstände.

### 3. Zubereitung der Injektionslösung

- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit dem Pulver und von der Fertigspritze.
- Befestigen Sie die Nadel für die Zubereitung auf der Fertigspritze, stechen Sie sie in die Durchstechflasche mit dem Pulver ein und injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel. Schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam, ohne dabei die Spritze herauszuziehen. Nicht schütteln.
- Vergewissern Sie sich, dass die entstandene Lösung klar ist und keine Schwebstoffe enthält.
- Drehen Sie die Durchstechflasche um und ziehen Sie die Lösung behutsam durch Herausziehen des Kolbens in die Spritze auf.
- Ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche und legen Sie sie vorsichtig ab. Geben Sie acht, dass Sie die Nadel nicht anfassen und dass die Nadel nicht mit der Arbeitsfläche in Berührung kommt.

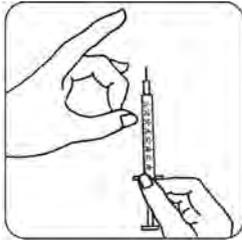


(Hat Ihnen Ihr Arzt mehr als eine Durchstechflasche GONAL-f verordnet, spritzen Sie die Lösung langsam in eine weitere Durchstechflasche mit Pulver ein, bis Sie die vorgeschriebene Anzahl von Durchstechflaschen mit Pulver aufgelöst haben. Wenn Ihnen zusätzlich zu GONAL-f Lutropin alfa verschrieben wurde, können Sie die beiden Arzneimittel auch zusammen mischen, anstatt jedes einzeln zu injizieren. Dazu ziehen Sie die Lösung wieder in die Spritze auf, nachdem Sie das Pulver mit Lutropin alfa aufgelöst haben und injizieren Sie diese Lösung in die Durchstechflasche, die

GONAL-f enthält. Wenn sich das Pulver aufgelöst hat, ziehen Sie die Lösung wieder in die Spritze auf. Prüfen Sie, ob Schwebstoffe in der Lösung sind und verwenden Sie sie nicht, wenn die Lösung nicht klar ist. Es können bis zu drei Behältnisse Pulver in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden.)

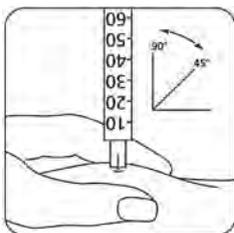
#### 4. Vorbereitung der Spritze für die Injektion

- Tauschen Sie die Nadel gegen die feine Nadel aus.
- Entfernen Sie Luftblasen: Wenn Sie Luftblasen in der Spritze erkennen, halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt und klopfen Sie leicht mit den Fingern an die Spritze, bis sich die Luft an der Spitze ansammelt. Drücken Sie auf den Spritzenkolben, bis die Luftblasen verschwunden sind.



#### 5. Injektion der Dosis

- Injizieren Sie sich sofort die Lösung: Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal werden Ihnen bereits gesagt haben, wohin Sie die Lösung injizieren sollen (z.B. Bauch, Oberschenkelvorderseite). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen zu vermeiden.
- Reinigen Sie den gewünschten Hautbereich in kreisenden Bewegungen mit einem Alkoholtupfer.
- Drücken Sie die Haut fest zusammen und stechen Sie die Nadel im Winkel von 45 bis 90 Grad mit einer schnellen, sicheren Bewegung wie einen kleinen Wurf Pfeil in die Haut.
- Spritzen Sie unter die Haut, indem Sie sanft auf den Spritzenkolben drücken, wie man es Ihnen gezeigt hat. Spritzen Sie sich nicht direkt in eine Vene. Nehmen Sie sich so viel Zeit, wie Sie benötigen, um die gesamte Lösung zu injizieren.
- Ziehen Sie danach sofort die Nadel zurück und säubern Sie die Injektionsstelle auf der Haut, indem Sie kreisförmig mit dem Alkoholtupfer darüber streichen.



#### 6. Nach der Injektion

Entsorgen Sie alle Gegenstände: Ist Ihre Injektion beendet, entsorgen Sie unverzüglich sicher alle Nadeln und leeren Glasbehältnisse, vorzugsweise in dem für spitze Gegenstände vorgesehenen Abfallbehälter. Unverbrauchte Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Follitropin alfa**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösungsmittel

#### **1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist GONAL-f?**

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### **Wofür wird GONAL-f angewendet?**

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere­methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos.

Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

### **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

## Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## GONAL-f enthält Natrium und Benzylalkohol

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

Nach Zubereitung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel enthält dieses Arzneimittel 1,23 mg Benzylalkohol pro 75 I.E. Dosis, entsprechend 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### 3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Anwendung dieses Arzneimittels

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Die zubereitete Lösung kann für mehrere Injektionen verwendet werden.
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f injiziert wird, bevor Sie die Injektion selbst vornehmen können.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen Sie bitte sorgfältig die Anweisungen im Abschnitt „Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

#### Wie viel Arzneimittel wird angewendet?

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, und entsprechen damit der Einteilung auf den Dosierspritzen, die in der Packung mitgeliefert werden.

Wenn Sie eine andere Spritze verwenden, die Milliliter (ml) anstelle von I.E. anzeigt, können Sie der folgenden Tabelle das korrekte Injektionsvolumen in ml entnehmen:

zu injizierende Dosis (I.E.)	zu injizierendes Volumen (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

## Frauen

### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovariell-Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

##### Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atemprobleme können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abubrechen.**

##### Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern.

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Die zubereitete Lösung kann bis zu 28 Tage lang aufbewahrt werden.

- Bitte notieren Sie auf der Durchstechflasche von GONAL-f den Tag, an dem Sie die Lösung zubereitet haben.
- Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- 28 Tage nach der Zubereitung dürfen Sie die nicht verbrauchte GONAL-f-Lösung in der Durchstechflasche nicht mehr verwenden.

Am Ende der Behandlung muss nicht verbrauchte Injektionslösung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze angewendet werden.

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ml Pulver darf nicht mit dem Inhalt weiterer GONAL-f-Behältnisse in derselben Durchstechflasche oder Spritze gemischt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Eine Durchstechflasche enthält 1 200 I.E. Follitropin alfa.
- Nach der Rekonstitution enthalten 1,75 ml Lösung 1 050 I.E. (77 Mikrogramm) Follitropin alfa, ein Milliliter Lösung enthält also 600 I.E. (44 Mikrogramm).
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.
- Das Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke und Benzylalkohol.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f wird als Pulver und Lösungsmittel ausgeboten, die zur Herstellung einer Injektionslösung verwendet werden.
- Das Pulver ist ein weißes Pellet in einer Durchstechflasche aus Glas zur Mehrfachanwendung.
- Das Lösungsmittel ist eine klare farblose Flüssigkeit in einer Fertigspritze mit je 2 ml Inhalt.
- Eine Packung GONAL-f enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel und 15 Einwegspritzen zur Injektion, skaliert in Internationale Einheiten (I.E. FSH).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## ZUBEREITUNG UND ANWENDUNG VON GONAL-f PULVER UND LÖSUNGSMITTEL

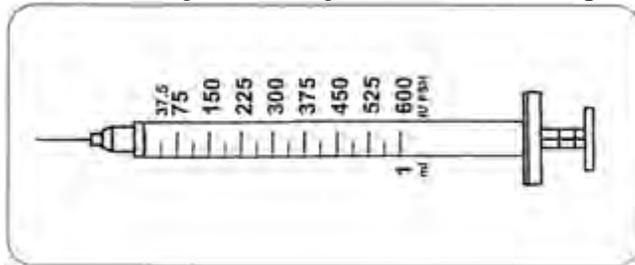
- In diesem Abschnitt erfahren Sie, wie GONAL-f Pulver und Lösungsmittel zubereitet und angewendet wird.
- Bevor Sie mit der Zubereitung beginnen, lesen Sie bitte zuerst diese Hinweise vollständig durch.
- Verabreichen Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.

### 1. Waschen Sie sich die Hände und suchen Sie eine saubere Ablagefläche

- Es ist wichtig, dass Ihre Hände und die verwendeten Gegenstände so sauber wie möglich sind.
- Ein guter Platz wäre zum Beispiel ein sauberer Tisch oder eine Arbeitsplatte in der Küche.

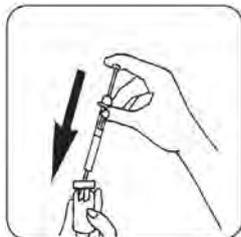
### 2. Legen Sie alle Gegenstände, die Sie benötigen, zurecht:

- 2 Alkoholtupfer
- Die Fertigspritze mit Lösungsmittel (die klare Flüssigkeit)
- Die Durchstechflasche mit GONAL-f (das weiße Pulver)
- 1 leere Spritze zur Injektion (siehe nachfolgende Abbildung)



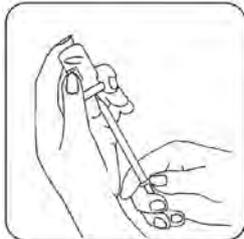
### 3. Zubereiten der Injektionslösung

- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit dem Pulver und von der Fertigspritze.
- Nehmen Sie die Fertigspritze, stechen Sie die Nadel in die Durchstechflasche mit dem Pulver ein und injizieren Sie das gesamte Lösungsmittel langsam in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
- Ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche und entsorgen Sie sie (setzen Sie die Schutzkappe auf die Nadel, um Verletzungen zu vermeiden).
- Diese Durchstechflasche enthält mehrere Dosen GONAL-f und wird daher über mehrere Tage verwendet. Ziehen Sie pro Tag jeweils nur die Dosis auf, die Ihnen verschrieben wurde.



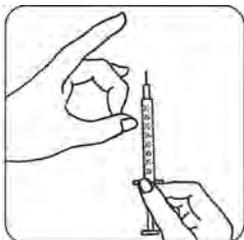
#### 4. Vorbereitung der Spritze für die Injektion

- Schwenken Sie die Durchstechflasche mit der in Schritt 3 vorbereiteten GONAL-f-Lösung behutsam. Nicht schütteln. Prüfen Sie, ob Schwebstoffe in der Lösung sind und verwenden Sie sie nicht, wenn die Lösung nicht klar ist.
- Nehmen Sie die Injektionsspritze und füllen Sie sie mit Luft, indem Sie den Kolben bis zur Markierung der korrekten Dosis in Internationalen Einheiten (I.E. FSH) ziehen.
- Stechen Sie die Nadel in die Durchstechflasche, drehen Sie die Durchstechflasche um und injizieren Sie die Luft in die Durchstechflasche.
- Ziehen Sie die verschriebene Dosis an GONAL-f in die Injektionsspritze auf, indem Sie den Kolben bis zur Markierung der korrekten Dosis in Internationalen Einheiten (I.E. FSH) ziehen.



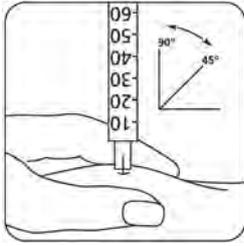
#### 5. Entfernen der Luftblasen

- Wenn Sie Luftblasen in der Spritze erkennen, halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt und klopfen Sie leicht mit den Fingern an die Spritze, bis sich die Luft an der Spitze ansammelt. Drücken Sie auf den Spritzenkolben, bis die Luftblasen verschwunden sind.



#### 6. Injektion der Dosis

- Injizieren Sie sich sofort die Lösung: Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal werden Ihnen bereits gesagt haben, wohin Sie die Lösung injizieren sollen (z.B. Bauch, Oberschenkelvorderseite). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen zu vermeiden.
- Reinigen Sie den gewünschten Hautbereich in kreisenden Bewegungen mit einem Alkoholtupfer.
- Drücken Sie die Haut fest zusammen und stechen Sie die Nadel im Winkel von 45 bis 90 Grad mit einer schnellen, sicheren Bewegung wie einen kleinen Wurfpeil in die Haut.
- Spritzen Sie unter die Haut, indem Sie sanft auf den Spritzenkolben drücken, wie man es Ihnen gezeigt hat. Spritzen Sie sich nicht direkt in eine Vene. Nehmen Sie sich so viel Zeit, wie Sie benötigen, um die gesamte Lösung zu injizieren.
- Ziehen Sie danach sofort die Nadel zurück und säubern Sie die Injektionsstelle auf der Haut, indem Sie kreisförmig mit dem Alkoholtupfer darüber streichen.



## 7. Nach der Injektion

- Ist Ihre Injektion beendet, entsorgen Sie unverzüglich die gebrauchten Spritzen, vorzugsweise in einem für spitze Gegenstände vorgesehenen Abfallbehälter.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche mit der zubereiteten Lösung an einem sicheren Ort auf. Sie könnten sie nochmals benötigen. Die zubereitete Lösung ist nur für Ihren Gebrauch bestimmt und darf nicht an andere Patienten weitergegeben werden.
- Für weitere Injektionen mit der zubereiteten Injektionslösung von GONAL-f wiederholen Sie bitte die Schritte 4 bis 7.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Follitropin alfa**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösungsmittel

#### **1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist GONAL-f?**

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### **Wofür wird GONAL-f angewendet?**

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere­methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos.

Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

### **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

## Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## GONAL-f enthält Natrium und Benzylalkohol

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

Nach Zubereitung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel enthält dieses Arzneimittel 1,23 mg Benzylalkohol pro 75 I.E. Dosis, entsprechend 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### 3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Anwendung dieses Arzneimittels

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Die zubereitete Lösung kann für mehrere Injektionen verwendet werden.
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f injiziert wird, bevor Sie die Injektion selbst vornehmen können.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen Sie bitte sorgfältig die Anweisungen im Abschnitt „Zubereitung und Anwendung von GONAL-f Pulver und Lösung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

#### Wie viel Arzneimittel wird angewendet?

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, und entsprechen damit der Einteilung auf den Dosierspritzen, die in der Packung mitgeliefert werden.

Wenn Sie eine andere Spritze verwenden, die Milliliter (ml) anstelle von I.E. anzeigt, können Sie der folgenden Tabelle das korrekte Injektionsvolumen in ml entnehmen:

zu injizierende Dosis (I.E.)	zu injizierendes Volumen (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

## Frauen

### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovariell-Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

##### Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atemprobleme können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abubrechen.**

##### Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor der Rekonstitution nicht über 25 °C lagern.

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Die zubereitete Lösung kann bis zu 28 Tage lang aufbewahrt werden.

- Bitte notieren Sie auf der Durchstechflasche von GONAL-f den Tag, an dem Sie die Lösung zubereitet haben.
- Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- 28 Tage nach der Zubereitung dürfen Sie die nicht verbrauchte GONAL-f-Lösung in der Durchstechflasche nicht mehr verwenden.

Am Ende der Behandlung muss nicht verbrauchte Injektionslösung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze angewendet werden.

GONAL-f 450 I.E./0,75 ml Pulver darf nicht mit dem Inhalt weiterer GONAL f Behältnisse in derselben Durchstechflasche oder Spritze gemischt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Eine Durchstechflasche enthält 600 I.E. Follitropin alfa.
- Nach der Rekonstitution enthalten 0,75 ml Lösung 450 I.E. (33 Mikrogramm) Follitropin alfa, ein Milliliter Lösung enthält also 600 I.E. (44 Mikrogramm).
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.
- Das Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke und Benzylalkohol.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f wird als Pulver und Lösungsmittel ausgeboten, die zur Herstellung einer Injektionslösung verwendet werden.
- Das Pulver ist ein weißes Pellet in einer Durchstechflasche aus Glas zur Mehrfachanwendung.
- Das Lösungsmittel ist eine klare farblose Flüssigkeit in einer Fertigspritze mit je 1 ml Inhalt.
- Eine Packung GONAL-f enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel und 6 Einwegspritzen zur Injektion, skaliert in Internationale Einheiten (I.E. FSH).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## ZUBEREITUNG UND ANWENDUNG VON GONAL-f PULVER UND LÖSUNGSMITTEL

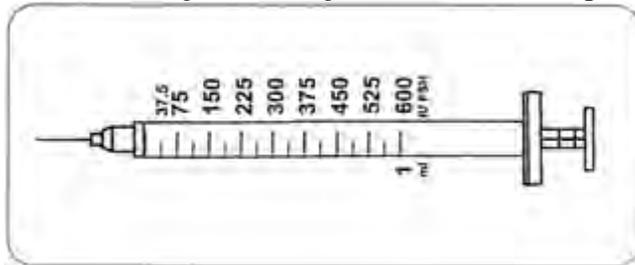
- In diesem Abschnitt erfahren Sie, wie GONAL-f Pulver und Lösungsmittel zubereitet und angewendet wird.
- Bevor Sie mit der Zubereitung beginnen, lesen Sie bitte zuerst diese Hinweise vollständig durch.
- Verabreichen Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.

### 1. Waschen Sie sich die Hände und suchen Sie eine saubere Ablagefläche

- Es ist wichtig, dass Ihre Hände und die verwendeten Gegenstände so sauber wie möglich sind.
- Ein guter Platz wäre zum Beispiel ein sauberer Tisch oder eine Arbeitsplatte in der Küche.

### 2. Legen Sie alle Gegenstände, die Sie benötigen, zurecht:

- 2 Alkoholtupfer
- Die Fertigspritze mit Lösungsmittel (die klare Flüssigkeit)
- Die Durchstechflasche mit GONAL-f (das weiße Pulver)
- 1 leere Spritze zur Injektion (siehe nachfolgende Abbildung)



### 3. Zubereiten der Injektionslösung

- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit dem Pulver und von der Fertigspritze.
- Nehmen Sie die Fertigspritze, stechen Sie die Nadel in die Durchstechflasche mit dem Pulver ein und injizieren Sie das gesamte Lösungsmittel langsam in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
- Ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche und entsorgen Sie sie (setzen Sie die Schutzkappe auf die Nadel, um Verletzungen zu vermeiden).
- Diese Durchstechflasche enthält mehrere Dosen GONAL-f und wird daher über mehrere Tage verwendet. Ziehen Sie pro Tag jeweils nur die Dosis auf, die Ihnen verschrieben wurde.



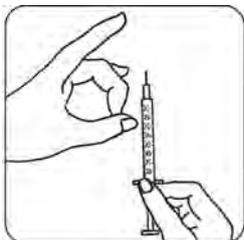
#### 4. Vorbereitung der Spritze für die Injektion

- Schwenken Sie die Durchstechflasche mit der in Schritt 3 vorbereiteten GONAL-f-Lösung behutsam. Nicht schütteln. Prüfen Sie, ob Schwebstoffe in der Lösung sind und verwenden Sie sie nicht, wenn die Lösung nicht klar ist.
- Nehmen Sie die Injektionsspritze und füllen Sie sie mit Luft, indem Sie den Kolben bis zur Markierung der korrekten Dosis in Internationalen Einheiten (I.E. FSH) ziehen.
- Stechen Sie die Nadel in die Durchstechflasche, drehen Sie die Durchstechflasche um und injizieren Sie die Luft in die Durchstechflasche.
- Ziehen Sie die verschriebene Dosis an GONAL-f in die Injektionsspritze auf, indem Sie den Kolben bis zur Markierung der korrekten Dosis in Internationalen Einheiten (I.E. FSH) ziehen.



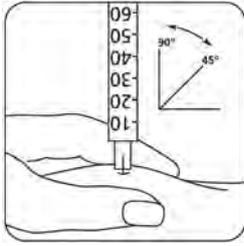
#### 5. Entfernen der Luftblasen

- Wenn Sie Luftblasen in der Spritze erkennen, halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt und klopfen Sie leicht mit den Fingern an die Spritze, bis sich die Luft an der Spitze ansammelt. Drücken Sie auf den Spritzenkolben, bis die Luftblasen verschwunden sind.



#### 6. Injektion der Dosis

- Injizieren Sie sich sofort die Lösung: Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal werden Ihnen bereits gesagt haben, wohin Sie die Lösung injizieren sollen (z.B. Bauch, Oberschenkelvorderseite). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen zu vermeiden.
- Reinigen Sie den gewünschten Hautbereich in kreisenden Bewegungen mit einem Alkoholtupfer.
- Drücken Sie die Haut fest zusammen und stechen Sie die Nadel im Winkel von 45 bis 90 Grad mit einer schnellen, sicheren Bewegung wie einen kleinen Wurfpeil in die Haut.
- Spritzen Sie unter die Haut, indem Sie sanft auf den Spritzenkolben drücken, wie man es Ihnen gezeigt hat. Spritzen Sie sich nicht direkt in eine Vene. Nehmen Sie sich so viel Zeit, wie Sie benötigen, um die gesamte Lösung zu injizieren.
- Ziehen Sie danach sofort die Nadel zurück und säubern Sie die Injektionsstelle auf der Haut, indem Sie kreisförmig mit dem Alkoholtupfer darüber streichen.



## 7. Nach der Injektion

- Ist Ihre Injektion beendet, entsorgen Sie unverzüglich die gebrauchten Spritzen, vorzugsweise in einem für spitze Gegenstände vorgesehenen Abfallbehälter.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche mit der zubereiteten Lösung an einem sicheren Ort auf. Sie könnten sie nochmals benötigen. Die zubereitete Lösung ist nur für Ihren Gebrauch bestimmt und darf nicht an andere Patienten weitergegeben werden.
- Für weitere Injektionen mit der zubereiteten Injektionslösung von GONAL-f wiederholen Sie bitte die Schritte 4 bis 7.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### GONAL-f 150 I.E./0,24 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Hinweise für den Gebrauch

#### 1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?

##### Was ist GONAL-f?

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### Wofür wird GONAL-f angewendet?

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere­methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos. Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

## **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

## **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## **GONAL-f enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung dieses Arzneimittels**

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Der Fertigpen kann für mehrere Injektionen verwendet werden.
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f mit dem Fertigpen injiziert wird.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die „Hinweise für den Gebrauch“.

#### **Wie viel Arzneimittel wird angewendet?**

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben.

#### **Frauen**

##### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarieller Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen**

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen**

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abubrechen.**

## Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder auf der Patrone nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bitte notieren Sie den Tag der ersten Anwendung der Injektionslösung auf dem GONAL-f Fertigpen. Hierfür wird mit der Beilage „Hinweise für den Gebrauch“ ein Aufkleber mitgeliefert.

- Nach Anbruch sollte der Pen zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.
  - 28 Tage nach Anbruch dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Am Ende der Behandlung muss nicht verbrauchte Injektionslösung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Ein Fertigpen mit Mehrfachdosis-Patrone enthält 150 I.E. (11 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,24 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f ist eine klare, farblose Flüssigkeit zur Injektion in einem Fertigpen.
- Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 4 Einweg-Nadeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## Hinweise für den Gebrauch

### GONAL-f FERTIGPEN 150 I.E./0,24 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

#### Inhalt

---

Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertigpen

Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

**Schritt 1** Legen Sie alles Benötigte zurecht

**Schritt 2** Bereiten Sie die Injektion vor

**Schritt 3** Setzen Sie die Nadel ein

**Schritt 4** Stellen Sie Ihre Dosis ein

**Schritt 5** Injizieren Sie Ihre Dosis

**Schritt 6** Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

**Schritt 7** Nach der Injektion

**Schritt 8** Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

#### Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

---

- Lesen Sie die Hinweise für den Gebrauch und die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) durch, bevor Sie mit der Anwendung Ihres GONAL-f-Fertigpens beginnen.
- Halten Sie sich genau an diese Hinweise für den Gebrauch sowie die Einweisung, die Sie vom medizinischen Fachpersonal (Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft) bekommen – es ist möglich, dass Sie anders vorgehen müssen, als Sie es bisher gewohnt sind. Diese Informationen werden dazu beitragen, Behandlungsfehler sowie Infektionen infolge von Verletzungen durch Nadelstiche oder Glasscherben zu vermeiden.
- Der GONAL-f-Fertigpen ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.
- Beginnen Sie mit der Anwendung des GONAL-f-Fertigpens erst, nachdem das medizinische Fachpersonal Ihnen gezeigt hat, wie es geht.
- Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele GONAL-f-Fertigpens Sie für Ihre gesamte Behandlung brauchen.
- Geben Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** geben die Dosis Follitropin alfa in Internationalen Einheiten oder I.E. an. Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele I.E. Follitropin alfa Sie sich jeden Tag spritzen sollen.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** helfen Ihnen dabei:
  - a. die verschriebene Dosis einzustellen (Abbildung 1).
  - b. die Vollständigkeit einer Injektion zu überprüfen (Abbildung 2).
  - c. die verbleibende Dosis abzulesen, die mit einem zweiten Pen injiziert werden muss (Abbildung 3).
- Entfernen Sie unmittelbar nach jeder Injektion die Nadel aus dem Pen.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

Sie dürfen die Nadeln **nicht** wiederverwenden.

Sie dürfen den Pen und/oder die Nadeln **nicht** gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

Sie dürfen den GONAL-f-Fertipen **nicht** verwenden, wenn der Pen zuvor heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist; dies kann zu Verletzungen führen.

## Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertipen

Auf der letzten Seite finden Sie ein Behandlungstagebuch. Verwenden Sie das Behandlungstagebuch, um die injizierte Menge aufzuzeichnen.

Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

- Notieren Sie den Behandlungstag (Spalte 1) sowie das Datum (Spalte 2), die Uhrzeit Ihrer Injektion (Spalte 3) sowie das Volumen Ihres Pens (Spalte 4).
- Notieren Sie die verschriebene Dosis (Spalte 5).
- Überprüfen Sie vor der Injektion, dass die richtige Dosis eingestellt ist (Spalte 6).
- Beachten Sie nach der Injektion die Zahl im **Dosierkontrollfenster**.
- Kontrollieren Sie, dass Sie eine vollständige Injektion erhalten haben (Spalte 7) oder notieren Sie die Zahl im **Dosierkontrollfenster**, wenn etwas anderes als „0“ angezeigt wird (Spalte 8).
- Spritzen Sie sich bei Bedarf mit einem zweiten Pen. Stellen Sie den Pen hierfür auf die unter „Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge“ in Spalte 8 angegebene verbleibende Dosis ein.
- Notieren Sie diese verbleibende Dosis in der nächsten Zeile im Abschnitt „**Zur Injektion eingestellte Menge**“ (Spalte 6).

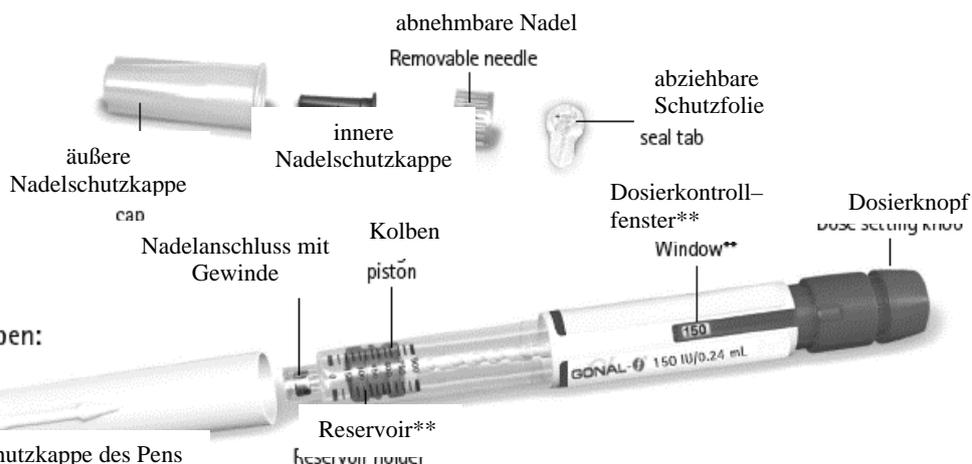
Durch die Verwendung des Behandlungstagebuchs zur Aufzeichnung Ihrer täglichen Injektion(en) können Sie jeden Tag kontrollieren, dass Sie die verschriebene Dosis vollständig erhalten haben.

Beispiel für ein Behandlungstagebuch:

1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>150 I.E./0,24 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
1	10.06.	07:00	150 I.E.	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
2	11.06.	07:00	150 I.E.	100	100	<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge <b>50</b> .mit einem neuen Pen
2	11.06.	07:00	150 I.E.	n. z.	50	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

## Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

Ihre Nadel\*:



\*Nur zum Zweck der Veranschaulichung

\*\*Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** und Reservoir zeigen die Anzahl der Internationalen Einheiten (I.E.) des Arzneimittels an.

### Schritt 1 Legen Sie alles Benötigte zurecht

1.1 Lassen Sie den Fertigenpen mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, damit das Arzneimittel sich auf Raumtemperatur erwärmt.

Heizen Sie den Pen **nicht** in der Mikrowelle oder mit anderen Wärmequellen auf.

1.2 Bereiten Sie einen sauberen Arbeitsbereich und eine ebene Oberfläche (z. B. Tisch oder Tresen) mit guter Beleuchtung vor.

1.3 Was Sie zusätzlich benötigen (nicht in der Packung enthalten):

- Alkoholtupfer und Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 4).

1.4 Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie gründlich ab (Abbildung 5).

1.5 Nehmen Sie mit der Hand den GONAL-f-Fertigenpen aus der Verpackung.

Verwenden Sie **keine** Werkzeuge oder Hilfsmittel; der Pen könnte hierdurch beschädigt werden.

1.6 Überprüfen Sie, dass auf dem Fertigenpen der Name „GONAL-f“ steht.

1.7 Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Pen-Etikett (Abbildung 6).

Wenn das Verfalldatum überschritten ist oder wenn auf dem Fertigenpen nicht „GONAL-f“ steht, dürfen Sie den Pen **nicht** verwenden.



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

## Schritt 2 Bereiten Sie die Injektion vor

---

- 2.1 Ziehen Sie die Schutzkappe des Pens ab (Abbildung 7).
- 2.2 Überprüfen Sie, dass das Arzneimittel durchsichtig und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen enthält.

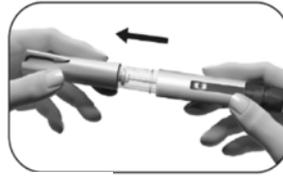


Abb. 7

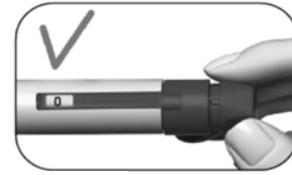


Abb. 8

Wenn das Medikament verfärbt oder trüb ist, dürfen Sie den Fertigen **nicht** verwenden, da dies zu einer Infektion führen kann.

- 2.3 Überprüfen Sie, dass das Dosierkontrollfenster „0“ anzeigt (Abbildung 8).

Wählen Sie Ihre Injektionsstelle aus:

- 2.4 Das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen geeignete Injektionsstellen in der Bauchgegend zeigen (Abbildung 9). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen möglichst gering zu halten.
- 2.5 Reinigen Sie die Haut an der Injektionsstelle durch Abreiben mit einem Alkoholtupfer.

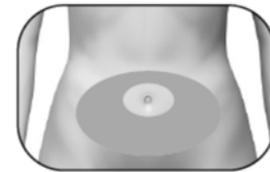


Abb. 9

Achten Sie darauf, die gereinigte Hautstelle **nicht** zu berühren oder zu bedecken.

## Schritt 3 Setzen Sie die Nadel ein

---

**Wichtig:** Verwenden Sie unbedingt für jede Injektion eine neue Nadel. Wenn Sie eine Nadel mehrfach verwenden, kann das zu einer Infektion führen.

- 3.1 Nehmen Sie eine neue Nadel. Verwenden Sie nur die beigefügten „Einweg“-Nadeln.
- 3.2 Überprüfen Sie, dass die äußere Nadelschutzkappe nicht beschädigt ist.
- 3.3 Halten Sie die äußere Nadelschutzkappe fest.
- 3.4 Vergewissern Sie sich, dass die abziehbare Schutzfolie auf der äußeren Nadelschutzkappe nicht beschädigt oder abgelöst ist und dass das Verfallsdatum nicht überschritten ist (Abbildung 10).
- 3.5 Ziehen Sie die Schutzfolie ab (Abbildung 11).

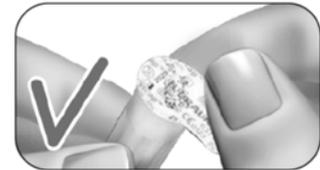


Abb. 10



Abb. 11

Sie dürfen die Nadel **nicht** verwenden, wenn die Nadel beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist oder die äußere Nadelschutzkappe bzw. die abziehbare Schutzfolie beschädigt oder abgelöst ist. Wenn Sie eine Nadel verwenden, deren Verfallsdatum überschritten oder deren abziehbare Schutzfolie bzw. äußere Nadelschutzkappe beschädigt ist, kann das zu einer Infektion führen. Entsorgen Sie die Nadel in einem Abfallbehälter für Kanülen und verwenden Sie eine neue Nadel.

3.6 Schrauben Sie die äußere Nadelschutzkappe auf das Gewinde an der Spitze des GONAL-f-Fertigpens, bis Sie einen leichten Widerstand spüren (Abbildung 12). Schrauben Sie die Nadel **nicht** zu fest, da sie dann nach der Injektion schwierig zu entfernen sein könnte.

3.7 Ziehen Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe ab (Abbildung 13).

3.8 Legen Sie sie zur späteren Verwendung beiseite (Abbildung 14).

Werfen Sie die äußere Nadelschutzkappe **nicht** weg, da sie Sie vor Nadelstichverletzung und Infektion schützt, wenn Sie die Nadel wieder vom Fertigpen entfernen.

3.9 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen mit der Nadelspitze nach oben (Abbildung 15).

3.10 Nehmen Sie vorsichtig die grüne innere Schutzkappe ab und entsorgen Sie sie (Abbildung 16).

Setzen Sie die grüne innere Schutzkappe **nicht** wieder auf die Nadel auf, da dies zu einer Nadelstichverletzung und Infektion führen kann.

3.11 Achten Sie darauf, ob an der Nadelspitze ein oder mehrere kleine Flüssigkeitströpfchen vorhanden sind.



Abb. 12

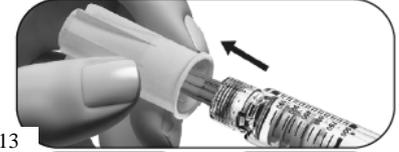


Abb. 13

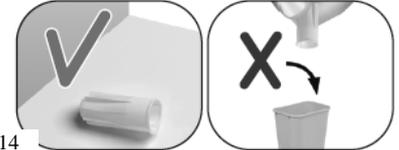


Abb. 14

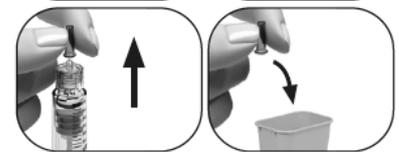


Abb. 15

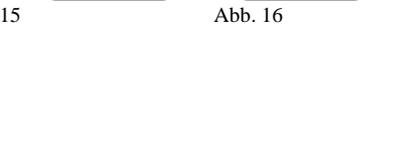


Abb. 16

Wenn	Dann
Sie einen neuen Pen verwenden	Schauen Sie nach einem Flüssigkeitströpfchen an der Nadelspitze (Abbildung 17). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Sie ein kleines Flüssigkeitströpfchen sehen, fahren Sie mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.</li> <li>• Wenn Sie kein Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen, führen Sie die <b>auf der nächsten Seite</b> beschriebenen Schritte aus, um die Luft aus dem System zu entfernen.</li> </ul>
Sie einen Pen erneut verwenden	Es ist <b>NICHT</b> erforderlich, nach einem Flüssigkeitströpfchen zu schauen. Fahren Sie direkt mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.

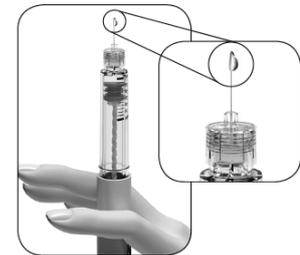
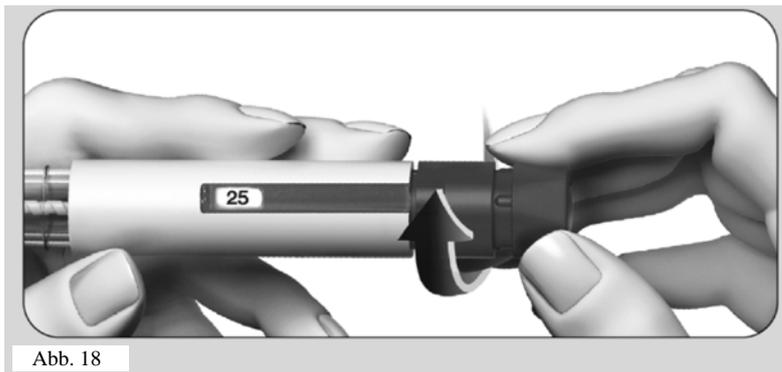


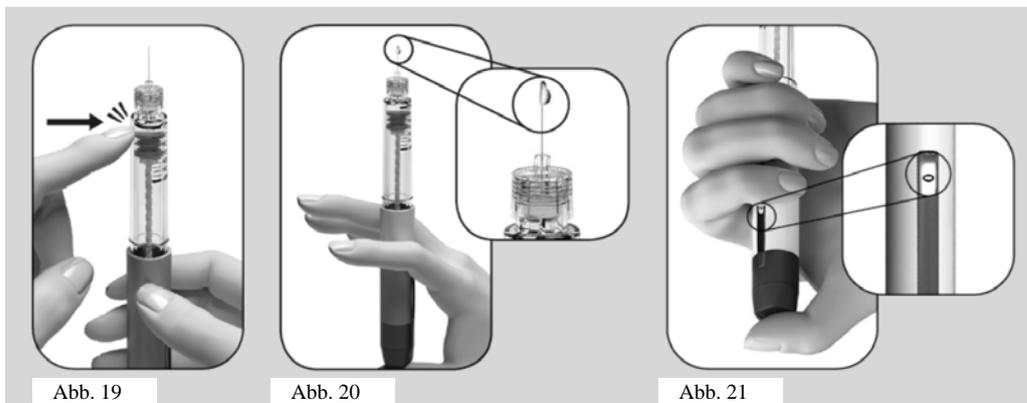
Abb. 17

Wenn Sie bei der ersten Verwendung eines neuen Pens kein(e) Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen:

---



1. Drehen Sie vorsichtig den Dosierknopf vor, bis im Dosierkontrollfenster „25“ erscheint (Abbildung 18).
  - Wenn Sie zu weit gedreht haben, drehen Sie einfach den Dosierknopf zurück.



2. Halten Sie den Pen mit der Nadelspitze nach oben.
3. Klopfen Sie behutsam mit dem Finger gegen das Reservoir (Abbildung 19).
4. Drücken Sie langsam den Dosierknopf **bis zum Anschlag** herunter. An der Nadelspitze wird ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar (Abbildung 20).
5. Überprüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 21).
6. Fahren Sie mit **Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein** fort.

Wenn kein Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar wird, sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal.

#### Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein

---

**Hinweis:** Ein Pen enthält 150 I.E. Follitropin alfa. Die höchste Einzeldosis, die beim 150-I.E.-Pen eingestellt werden kann, beträgt 150 I.E. Die niedrigste Einzeldosis, die eingestellt werden kann, beträgt 12,5 I.E., und die Dosis kann in Schritten zu 12,5 I.E. erhöht werden.

- 4.1. Drehen Sie den Dosierknopf, bis die benötigte Dosis im Dosierkontrollfenster angezeigt wird.
  - Beispiel: Wenn die benötigte Dosis „150“ I.E. beträgt, vergewissern Sie sich, dass im Dosierkontrollfenster „150“ angezeigt wird (Abbildung 22). Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

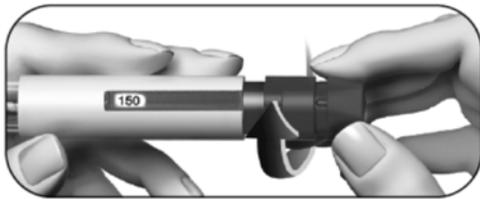


Abb. 22

- Drehen Sie den Dosierknopf **vor**, um die DosisEinstellung zu erhöhen (Abbildung 22).

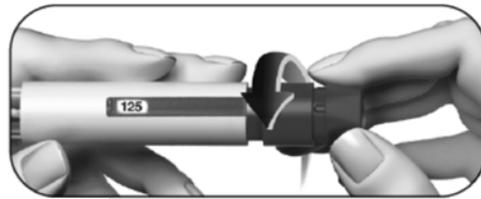


Abb. 23

- Wenn Sie über Ihre Dosis hinaus gedreht haben, können Sie den Dosierknopf **zurück**drehen (Abbildung 23).

**4.2.** Kontrollieren Sie, dass im **Dosierkontrollfenster** die **vollständige verschriebene Dosis** angezeigt wird, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

**Schritt 5 Injizieren Sie Ihre Dosis**

**Wichtig:** Führen Sie die Injektion so durch, wie das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

5.1 Stechen Sie die Nadel langsam und vollständig in die Haut (Abbildung 24).

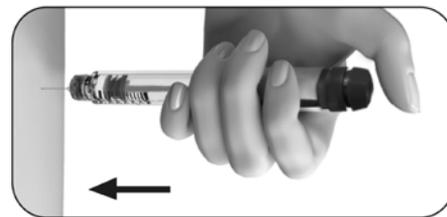


Abb. 24

5.2 Legen Sie Ihren Daumen mittig auf den Dosierknopf. **Drücken Sie den Dosierknopf langsam bis zum Anschlag herunter** und halten Sie ihn gedrückt, um die vollständige Dosis abzugeben (Abbildung 25).

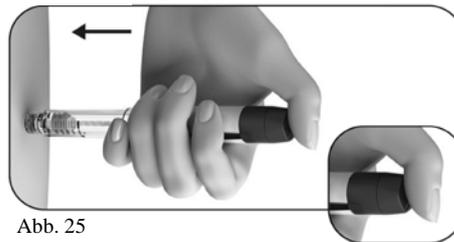


Abb. 25

**Hinweis:** Je größer die Dosis, desto länger dauert die Injektion.

5.3 Halten Sie den Dosierknopf mindestens 5 Sekunden lang gedrückt, bevor Sie die Nadel wieder aus der Haut ziehen (Abbildung 26).

- Die Zahl im **Dosierkontrollfenster** geht auf „0“ zurück.
- Ziehen Sie nach mindestens 5 Sekunden die Nadel aus der Haut, **während Sie weiter den Dosierknopf gedrückt halten** (Abbildung 27).
- Wenn die Nadel aus der Haut herausgezogen ist, lassen Sie den Dosierknopf los.



Abb. 26

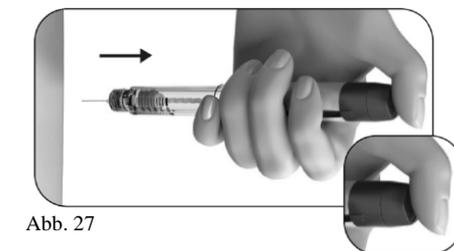


Abb. 27

Lassen Sie **nicht** den Dosierknopf los, wenn die Nadel noch nicht aus der Haut herausgezogen ist.

## Schritt 6 Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

---

- 6.1 Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche.
- 6.2 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen fest mit einer Hand und stecken Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe (Abbildung 28).
- 6.3 Drücken Sie die geschützte Nadel gegen eine feste Oberfläche, bis sie mit einem „Klick“ einrastet (Abbildung 29).
- 6.4 Greifen Sie die äußere Nadelschutzkappe und schrauben Sie die Nadel ab, indem Sie in die andere Richtung drehen (Abbildung 30).
- 6.5 Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel auf sichere Weise in einen Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 31). Seien Sie vorsichtig beim Umgang mit der Nadel, um sich nicht an der Nadel zu verletzen.



Sie dürfen jegliche gebrauchten Nadeln **nicht** wiederverwenden oder gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

## Schritt 7 Nach der Injektion

---

- 7.1 Überprüfen Sie, dass eine vollständige Injektion erfolgt ist:
  - Prüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 32).



Abb. 32

Wenn im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird, haben Sie die vollständige Dosis erhalten. Wenn das Dosierkontrollfenster eine Zahl **größer „0“** anzeigt, bedeutet dies, dass der GONAL-f-Fertigpen leer ist. Sie haben Ihre verschriebene Dosis nicht vollständig erhalten und müssen den nachstehenden Schritt 7.2 ausführen.

- 7.2 Führen Sie (gegebenenfalls) die Injektion einer Teilmenge durch:
  - Das **Dosierkontrollfenster** zeigt die fehlende Menge an, die Sie sich mit einem neuen Pen spritzen müssen. Im hier gezeigten Beispiel beträgt die fehlende Menge „50“ I.E. (Abbildung 33).



Abb. 33

Um die Dosis mit einem zweiten Pen zu vervollständigen, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 8.

## Schritt 8 Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

- 8.1 Setzen Sie die Schutzkappe des Pens wieder auf den Pen auf, um eine Infektion zu vermeiden (Abbildung 34).
- 8.2 Bewahren Sie den Pen mit aufgesetzter Schutzkappe an einem sicheren Ort und wie in der Packungsbeilage beschrieben auf.
- 8.3 Wenn der Pen leer ist, fragen Sie das medizinische Fachpersonal, wie er zu entsorgen ist.

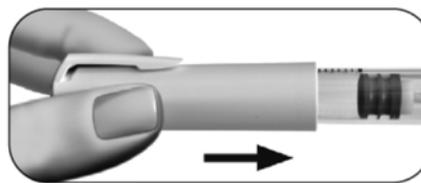


Abb. 34

Lagern Sie den Pen **nicht** mit aufgesetzter Nadel, da dies zu einer Infektion führen kann. Sie dürfen den GONAL-f-Fertigpen **nicht** mehr verwenden, wenn der Pen heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist, da dies zu Verletzungen führen kann. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an das medizinische Fachpersonal.

## Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>150 I.E./0,24 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	150 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

Diese Hinweise für den Gebrauch wurden zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### GONAL-f 300 I.E./0,48 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Hinweise für den Gebrauch

#### 1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?

##### Was ist GONAL-f?

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### Wofür wird GONAL-f angewendet?

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovariellles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere­methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos. Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

### **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## **GONAL-f enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung dieses Arzneimittels**

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Der Fertigpen kann für mehrere Injektionen verwendet werden.
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f mit dem Fertigpen injiziert wird.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die „Hinweise für den Gebrauch“.

#### **Wie viel Arzneimittel wird angewendet?**

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben.

#### **Frauen**

##### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarieller Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen**

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen**

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abzubrechen.**

## Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder auf der Patrone nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bitte notieren Sie den Tag der ersten Anwendung der Injektionslösung auf dem GONAL-f Fertigpen. Hierfür wird mit der Beilage „Hinweise für den Gebrauch“ ein Aufkleber mitgeliefert.

- Nach Anbruch sollte der Pen zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.
  - 28 Tage nach Anbruch dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Am Ende der Behandlung muss nicht verbrauchte Injektionslösung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Ein Fertigpen mit Mehrfachdosis-Patrone enthält 300 I.E. (22 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,48 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f ist eine klare, farblose Flüssigkeit zur Injektion in einem Fertigpen.
- Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 8 Einweg-Nadeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## Hinweise für den Gebrauch

### GONAL-f FERTIGPEN 300 I.E./0,48 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

#### Inhalt

---

Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertigpen

Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

**Schritt 1** Legen Sie alles Benötigte zurecht

**Schritt 2** Bereiten Sie die Injektion vor

**Schritt 3** Setzen Sie die Nadel ein

**Schritt 4** Stellen Sie Ihre Dosis ein

**Schritt 5** Injizieren Sie Ihre Dosis

**Schritt 6** Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

**Schritt 7** Nach der Injektion

**Schritt 8** Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

#### Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

---

- Lesen Sie die Hinweise für den Gebrauch und die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) durch, bevor Sie mit der Anwendung Ihres GONAL-f-Fertigpens beginnen.
- Halten Sie sich genau an diese Hinweise für den Gebrauch sowie die Einweisung, die Sie vom medizinischen Fachpersonal (Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft) bekommen – es ist möglich, dass Sie anders vorgehen müssen, als Sie es bisher gewohnt sind. Diese Informationen werden dazu beitragen, Behandlungsfehler sowie Infektionen infolge von Verletzungen durch Nadelstiche oder Glasscherben zu vermeiden.
- Der GONAL-f-Fertigpen ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.
- Beginnen Sie mit der Anwendung des GONAL-f-Fertigpens erst, nachdem das medizinische Fachpersonal Ihnen gezeigt hat, wie es geht.
- Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele GONAL-f-Fertigpens Sie für Ihre gesamte Behandlung brauchen.
- Geben Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** geben die Dosis Follitropin alfa in Internationalen Einheiten oder I.E. an. Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele I.E. Follitropin alfa Sie sich jeden Tag spritzen sollen.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** helfen Ihnen dabei:
  - a. die verschriebene Dosis einzustellen (Abbildung 1).
  - b. die Vollständigkeit einer Injektion zu überprüfen (Abbildung 2).
  - c. die verbleibende Dosis abzulesen, die mit einem zweiten Pen injiziert werden muss (Abbildung 3).
- Entfernen Sie unmittelbar nach jeder Injektion die Nadel aus dem Pen.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

Sie dürfen die Nadeln **nicht** wiederverwenden.

Sie dürfen den Pen und/oder die Nadeln **nicht** gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

Sie dürfen den GONAL-f-Fertigpen **nicht** verwenden, wenn der Pen zuvor heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist; dies kann zu Verletzungen führen.

## Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertigpen

Auf der letzten Seite finden Sie ein Behandlungstagebuch. Verwenden Sie das Behandlungstagebuch, um die injizierte Menge aufzuzeichnen.

Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

- Notieren Sie den Behandlungstag (Spalte 1) sowie das Datum (Spalte 2), die Uhrzeit Ihrer Injektion (Spalte 3) sowie das Volumen Ihres Pens (Spalte 4).
- Notieren Sie die verschriebene Dosis (Spalte 5).
- Überprüfen Sie vor der Injektion, dass die richtige Dosis eingestellt ist (Spalte 6).
- Beachten Sie nach der Injektion die Zahl im **Dosierkontrollfenster**.
- Kontrollieren Sie, dass Sie eine vollständige Injektion erhalten haben (Spalte 7) oder notieren Sie die Zahl im **Dosierkontrollfenster**, wenn etwas anderes als „0“ angezeigt wird (Spalte 8).
- Spritzen Sie sich bei Bedarf mit einem zweiten Pen. Stellen Sie den Pen hierfür auf die unter „Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge“ in Spalte 8 angegebene verbleibende Dosis ein.
- Notieren Sie diese verbleibende Dosis in der nächsten Zeile im Abschnitt „**Zur Injektion eingestellte Menge**“ (Spalte 6).

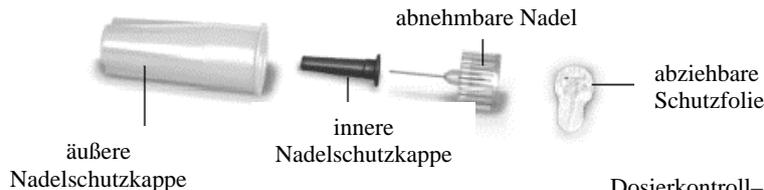
Durch die Verwendung des Behandlungstagebuchs zur Aufzeichnung Ihrer täglichen Injektion(en) können Sie jeden Tag kontrollieren, dass Sie die verschriebene Dosis vollständig erhalten haben.

Beispiel für ein Behandlungstagebuch:

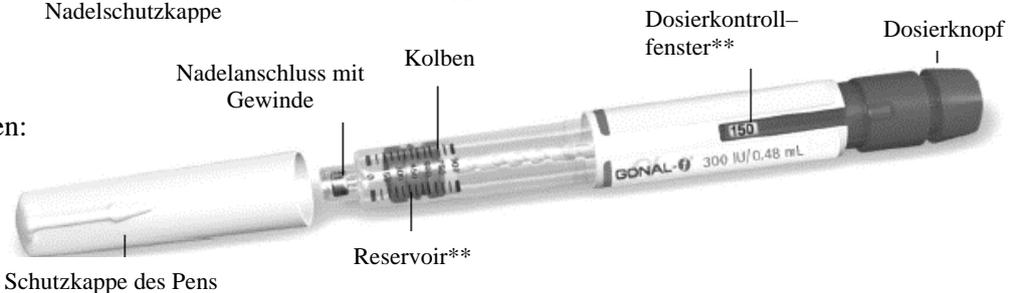
1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>300 I.E./0,48 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
1	10.06.	07:00	300 I.E.	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
2	11.06.	07:00	300 I.E.	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
3	12.06.	07:00	300 I.E.	125	125	<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge <b>.75</b> ...mit einem neuen Pen
3	12.06.	07:00	300 I.E.	n. z.	<b>75</b>	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

## Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

Ihre Nadel\*:



Ihr Fertigpen:



\*Nur zum Zweck der Veranschaulichung

\*\*Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** und Reservoir zeigen die Anzahl der Internationalen Einheiten (I.E.) des Arzneimittels an.

### Schritt 1 Legen Sie alles Benötigte zurecht

1.1 Lassen Sie den Fertigpen mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, damit das Arzneimittel sich auf Raumtemperatur erwärmt.

Heizen Sie den Pen **nicht** in der Mikrowelle oder mit anderen Wärmequellen auf.

1.2 Bereiten Sie einen sauberen Arbeitsbereich und eine ebene Oberfläche (z. B. Tisch oder Tresen) mit guter Beleuchtung vor.

1.3 Was Sie zusätzlich benötigen (nicht in der Packung enthalten):

- Alkoholtupfer und Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 4).

1.4 Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie gründlich ab (Abbildung 5).

1.5 Nehmen Sie mit der Hand den GONAL-f-Fertigpen aus der Verpackung.

Verwenden Sie **keine** Werkzeuge oder Hilfsmittel; der Pen könnte hierdurch beschädigt werden.

1.6 Überprüfen Sie, dass auf dem Fertigpen der Name „GONAL-f“ steht.

1.7 Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Pen-Etikett (Abbildung 6).

Wenn das Verfalldatum überschritten ist oder wenn auf dem Fertigpen nicht „GONAL-f“ steht, dürfen Sie den Pen **nicht** verwenden.



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

## Schritt 2 Bereiten Sie die Injektion vor

---

- 2.1 Ziehen Sie die Schutzkappe des Pens ab (Abbildung 7).
- 2.2 Überprüfen Sie, dass das Arzneimittel durchsichtig und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen enthält.

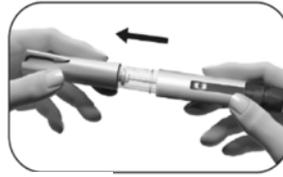


Abb. 7

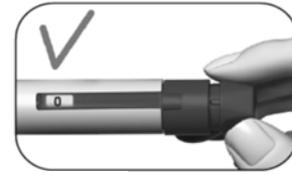


Abb. 8

Wenn das Medikament verfärbt oder trüb ist, dürfen Sie den Fertigen **nicht** verwenden, da dies zu einer Infektion führen kann.

- 2.3 Überprüfen Sie, dass das Dosierkontrollfenster „0“ anzeigt (Abbildung 8).

Wählen Sie Ihre Injektionsstelle aus:

- 2.4 Das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen geeignete Injektionsstellen in der Bauchgegend zeigen (Abbildung 9). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen möglichst gering zu halten.
- 2.5 Reinigen Sie die Haut an der Injektionsstelle durch Abreiben mit einem Alkoholtupfer.

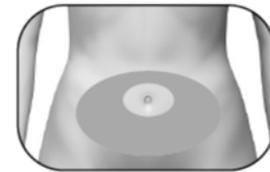


Abb. 9

Achten Sie darauf, die gereinigte Hautstelle **nicht** zu berühren oder zu bedecken.

## Schritt 3 Setzen Sie die Nadel ein

---

**Wichtig:** Verwenden Sie unbedingt für jede Injektion eine neue Nadel. Wenn Sie eine Nadel mehrfach verwenden, kann das zu einer Infektion führen.

- 3.1 Nehmen Sie eine neue Nadel. Verwenden Sie nur die beigefügten „Einweg“-Nadeln.
- 3.2 Überprüfen Sie, dass die äußere Nadelschutzkappe nicht beschädigt ist.
- 3.3 Halten Sie die äußere Nadelschutzkappe fest.
- 3.4 Vergewissern Sie sich, dass die abziehbare Schutzfolie auf der äußeren Nadelschutzkappe nicht beschädigt oder abgelöst ist und dass das Verfallsdatum nicht überschritten ist (Abbildung 10).
- 3.5 Ziehen Sie die Schutzfolie ab (Abbildung 11).



Abb. 10



Abb. 11

Sie dürfen die Nadel **nicht** verwenden, wenn die Nadel beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist oder die äußere Nadelschutzkappe bzw. die abziehbare Schutzfolie beschädigt oder abgelöst ist. Wenn Sie eine Nadel verwenden, deren Verfallsdatum überschritten oder deren abziehbare Schutzfolie bzw. äußere Nadelschutzkappe beschädigt ist, kann das zu einer Infektion führen. Entsorgen Sie die Nadel in einem Abfallbehälter für Kanülen und verwenden Sie eine neue Nadel.

3.6 Schrauben Sie die äußere Nadelschutzkappe auf das Gewinde an der Spitze des GONAL-f-Fertigpens, bis Sie einen leichten Widerstand spüren (Abbildung 12). Schrauben Sie die Nadel **nicht** zu fest, da sie dann nach der Injektion schwierig zu entfernen sein könnte.

3.7 Ziehen Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe ab (Abbildung 13).

3.8 Legen Sie sie zur späteren Verwendung beiseite (Abbildung 14).

Werfen Sie die äußere Nadelschutzkappe **nicht** weg, da sie Sie vor Nadelstichverletzung und Infektion schützt, wenn Sie die Nadel wieder vom Fertigpen entfernen.

3.9 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen mit der Nadelspitze nach oben (Abbildung 15).

3.10 Nehmen Sie vorsichtig die grüne innere Schutzkappe ab und entsorgen Sie sie (Abbildung 16).

Setzen Sie die grüne innere Schutzkappe **nicht** wieder auf die Nadel auf, da dies zu einer Nadelstichverletzung und Infektion führen kann.

3.11 Achten Sie darauf, ob an der Nadelspitze ein oder mehrere kleine Flüssigkeitströpfchen vorhanden sind.



Abb. 12



Abb. 13



Abb. 14



Abb. 15



Abb. 16

Wenn	Dann
Sie einen neuen Pen verwenden	Schauen Sie nach einem Flüssigkeitströpfchen an der Nadelspitze (Abbildung 17). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Sie ein kleines Flüssigkeitströpfchen sehen, fahren Sie mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.</li> <li>• Wenn Sie kein Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen, führen Sie die <b>auf der nächsten Seite</b> beschriebenen Schritte aus, um die Luft aus dem System zu entfernen.</li> </ul>
Sie einen Pen erneut verwenden	Es ist NICHT erforderlich, nach einem Flüssigkeitströpfchen zu schauen. Fahren Sie direkt mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.

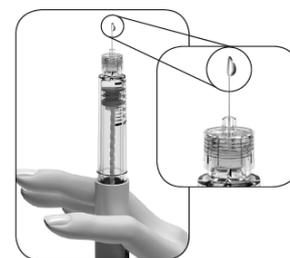
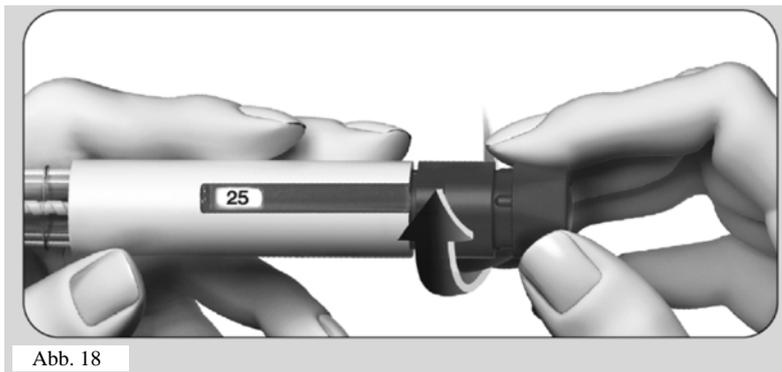


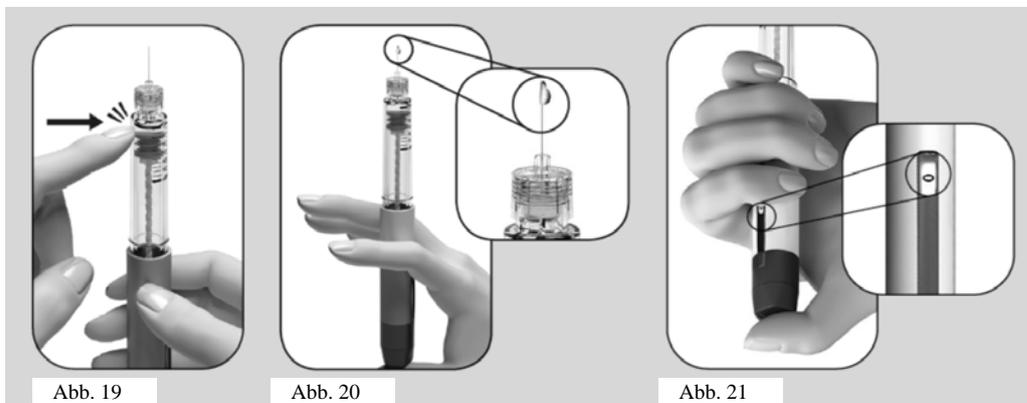
Abb. 17

Wenn Sie bei der ersten Verwendung eines neuen Pens kein(e) Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen:

---



7. Drehen Sie vorsichtig den Dosierknopf vor, bis im Dosierkontrollfenster „25“ erscheint (Abbildung 18).
  - Wenn Sie zu weit gedreht haben, drehen Sie einfach den Dosierknopf zurück.



8. Halten Sie den Pen mit der Nadelspitze nach oben.
9. Klopfen Sie behutsam mit dem Finger gegen das Reservoir (Abbildung 19).
10. Drücken Sie langsam den Dosierknopf **bis zum Anschlag** herunter. An der Nadelspitze wird ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar (Abbildung 20).
11. Überprüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 21).
12. Fahren Sie mit **Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein** fort.

Wenn kein Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar wird, sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal.

#### Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein

---

**Hinweis:** Ein Pen enthält 300 I.E. Follitropin alfa. Die höchste Einzeldosis, die beim 300-I.E.-Pen eingestellt werden kann, beträgt 300 I.E. Die niedrigste Einzeldosis, die eingestellt werden kann, beträgt 12,5 I.E., und die Dosis kann in Schritten zu 12,5 I.E. erhöht werden.

- 4.1. Drehen Sie den Dosierknopf, bis die benötigte Dosis im Dosierkontrollfenster angezeigt wird.
  - Beispiel: Wenn die benötigte Dosis „150“ I.E. beträgt, vergewissern Sie sich, dass im Dosierkontrollfenster „150“ angezeigt wird (Abbildung 22). Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

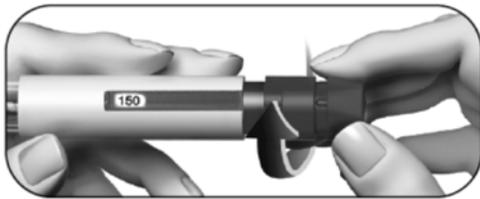


Abb. 22

- Drehen Sie den Dosierknopf **vor**, um die DosisEinstellung zu erhöhen (Abbildung 22).

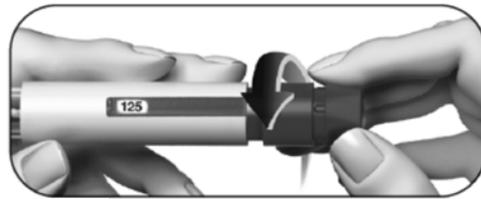


Abb. 23

- Wenn Sie über Ihre Dosis hinaus gedreht haben, können Sie den Dosierknopf **zurück**drehen (Abbildung 23).

**4.2.** Kontrollieren Sie, dass im **Dosierkontrollfenster** die **vollständige verschriebene Dosis** angezeigt wird, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

**Schritt 5 Injizieren Sie Ihre Dosis**

**Wichtig:** Führen Sie die Injektion so durch, wie das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

5.1 Stechen Sie die Nadel langsam und vollständig in die Haut (Abbildung 24).

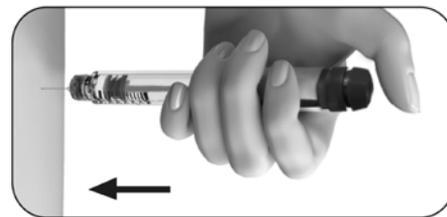


Abb. 24

5.2 Legen Sie Ihren Daumen mittig auf den Dosierknopf. **Drücken Sie den Dosierknopf langsam bis zum Anschlag herunter** und halten Sie ihn gedrückt, um die vollständige Dosis abzugeben (Abbildung 25).

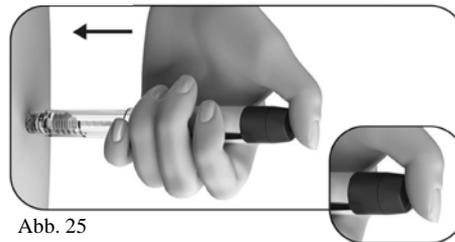


Abb. 25

**Hinweis:** Je größer die Dosis, desto länger dauert die Injektion.

5.3 Halten Sie den Dosierknopf mindestens 5 Sekunden lang gedrückt, bevor Sie die Nadel wieder aus der Haut ziehen (Abbildung 26).

- Die Zahl im **Dosierkontrollfenster** geht auf „0“ zurück.
- Ziehen Sie nach mindestens 5 Sekunden die Nadel aus der Haut, **während Sie weiter den Dosierknopf gedrückt halten** (Abbildung 27).
- Wenn die Nadel aus der Haut herausgezogen ist, lassen Sie den Dosierknopf los.



Abb. 26

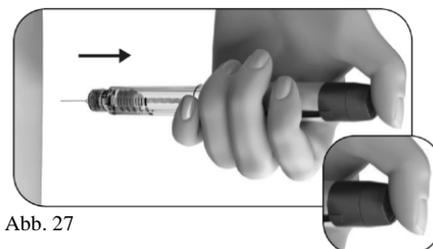


Abb. 27

Lassen Sie **nicht** den Dosierknopf los, wenn die Nadel noch nicht aus der Haut herausgezogen ist.

## Schritt 6 Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

---

- 6.1 Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche.
- 6.2 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen fest mit einer Hand und stecken Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe (Abbildung 28).
- 6.3 Drücken Sie die geschützte Nadel gegen eine feste Oberfläche, bis sie mit einem „Klick“ einrastet (Abbildung 29).
- 6.4 Greifen Sie die äußere Nadelschutzkappe und schrauben Sie die Nadel ab, indem Sie in die andere Richtung drehen (Abbildung 30).
- 6.5 Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel auf sichere Weise in einen Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 31). Seien Sie vorsichtig beim Umgang mit der Nadel, um sich nicht an der Nadel zu verletzen.



Abb. 28



Abb. 29



Abb. 30

Abb. 31

Sie dürfen jegliche gebrauchten Nadeln **nicht** wiederverwenden oder gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

## Schritt 7 Nach der Injektion

---

- 7.1 Überprüfen Sie, dass eine vollständige Injektion erfolgt ist:
  - Prüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 32).



Abb. 32

Wenn im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird, haben Sie die vollständige Dosis erhalten. Wenn das Dosierkontrollfenster eine Zahl **größer „0“** anzeigt, bedeutet dies, dass der GONAL-f-Fertigpen leer ist. Sie haben Ihre verschriebene Dosis nicht vollständig erhalten und müssen den nachstehenden Schritt 7.2 ausführen.

- 7.2 Führen Sie (gegebenenfalls) die Injektion einer Teilmenge durch:
  - Das **Dosierkontrollfenster** zeigt die fehlende Menge an, die Sie sich mit einem neuen Pen spritzen müssen. Im hier gezeigten Beispiel beträgt die fehlende Menge „50“ I.E. (Abbildung 33).



Abb. 33

Um die Dosis mit einem zweiten Pen zu vervollständigen, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 8.

## Schritt 8 Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

- 8.1 Setzen Sie die Schutzkappe des Pens wieder auf den Pen auf, um eine Infektion zu vermeiden (Abbildung 34).
- 8.2 Bewahren Sie den Pen mit aufgesetzter Schutzkappe an einem sicheren Ort und wie in der Packungsbeilage beschrieben auf.
- 8.3 Wenn der Pen leer ist, fragen Sie das medizinische Fachpersonal, wie er zu entsorgen ist.

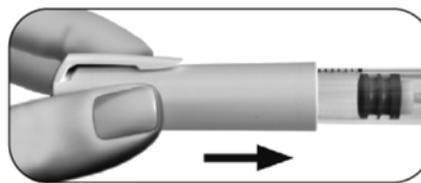


Abb. 34

Lagern Sie den Pen **nicht** mit aufgesetzter Nadel, da dies zu einer Infektion führen kann. Sie dürfen den GONAL-f-Fertigpen **nicht** mehr verwenden, wenn der Pen heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist, da dies zu Verletzungen führen kann. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an das medizinische Fachpersonal.

## Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>300 I.E./0,48 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	300 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

Diese Hinweise für den Gebrauch wurden zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Hinweise für den Gebrauch

#### 1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?

##### Was ist GONAL-f?

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### Wofür wird GONAL-f angewendet?

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere Methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos. Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

## **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

## **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## **GONAL-f enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung dieses Arzneimittels**

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Der Fertigpen kann für mehrere Injektionen verwendet werden.
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f mit dem Fertigpen injiziert wird.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die „Hinweise für den Gebrauch“.

#### **Wie viel Arzneimittel wird angewendet?**

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben.

#### **Frauen**

##### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarieller Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen**

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen**

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abzubrechen.**

## Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder auf der Patrone nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bitte notieren Sie den Tag der ersten Anwendung der Injektionslösung auf dem GONAL-f Fertigpen. Hierfür wird mit der Beilage „Hinweise für den Gebrauch“ ein Aufkleber mitgeliefert.

- Nach Anbruch sollte der Pen zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.
  - 28 Tage nach Anbruch dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Am Ende der Behandlung muss nicht verbrauchte Injektionslösung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Ein Fertigpen mit Mehrfachdosis Patrone enthält 450 I.E. (33 Mikrogramm) Follitropin alfa in 0,72 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat 1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat, m Cresol sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f ist eine klare, farblose Flüssigkeit zur Injektion in einem Fertigpen.
- Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 12 Einweg-Nadeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## Hinweise für den Gebrauch

### GONAL-f FERTIGPEN 450 I.E./0,72 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

#### Inhalt

---

Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertigpen

Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

**Schritt 1** Legen Sie alles Benötigte zurecht

**Schritt 2** Bereiten Sie die Injektion vor

**Schritt 3** Setzen Sie die Nadel ein

**Schritt 4** Stellen Sie Ihre Dosis ein

**Schritt 5** Injizieren Sie Ihre Dosis

**Schritt 6** Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

**Schritt 7** Nach der Injektion

**Schritt 8** Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

#### Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

---

- Lesen Sie die Hinweise für den Gebrauch und die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) durch, bevor Sie mit der Anwendung Ihres GONAL-f-Fertigpens beginnen.
- Halten Sie sich genau an diese Hinweise für den Gebrauch sowie die Einweisung, die Sie vom medizinischen Fachpersonal (Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft) bekommen – es ist möglich, dass Sie anders vorgehen müssen, als Sie es bisher gewohnt sind. Diese Informationen werden dazu beitragen, Behandlungsfehler sowie Infektionen infolge von Verletzungen durch Nadelstiche oder Glasscherben zu vermeiden.
- Der GONAL-f-Fertigpen ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.
- Beginnen Sie mit der Anwendung des GONAL-f-Fertigpens erst, nachdem das medizinische Fachpersonal Ihnen gezeigt hat, wie es geht.
- Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele GONAL-f-Fertigpens Sie für Ihre gesamte Behandlung brauchen.
- Geben Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** geben die Dosis Follitropin alfa in Internationalen Einheiten oder I.E. an. Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele I.E. Follitropin alfa Sie sich jeden Tag spritzen sollen.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** helfen Ihnen dabei:
  - a. die verschriebene Dosis einzustellen (Abbildung 1).
  - b. die Vollständigkeit einer Injektion zu überprüfen (Abbildung 2).
  - c. die verbleibende Dosis abzulesen, die mit einem zweiten Pen injiziert werden muss (Abbildung 3).
- Entfernen Sie unmittelbar nach jeder Injektion die Nadel aus dem Pen.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

Sie dürfen die Nadeln **nicht** wiederverwenden.

Sie dürfen den Pen und/oder die Nadeln **nicht** gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

Sie dürfen den GONAL-f-Fertipen **nicht** verwenden, wenn der Pen zuvor heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist; dies kann zu Verletzungen führen.

## Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertipen

Auf der letzten Seite finden Sie ein Behandlungstagebuch. Verwenden Sie das Behandlungstagebuch, um die injizierte Menge aufzuzeichnen.

Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

- Notieren Sie den Behandlungstag (Spalte 1) sowie das Datum (Spalte 2), die Uhrzeit Ihrer Injektion (Spalte 3) sowie das Volumen Ihres Pens (Spalte 4).
- Notieren Sie die verschriebene Dosis (Spalte 5).
- Überprüfen Sie vor der Injektion, dass die richtige Dosis eingestellt ist (Spalte 6).
- Beachten Sie nach der Injektion die Zahl im **Dosierkontrollfenster**.
- Kontrollieren Sie, dass Sie eine vollständige Injektion erhalten haben (Spalte 7) oder notieren Sie die Zahl im **Dosierkontrollfenster**, wenn etwas anderes als „0“ angezeigt wird (Spalte 8).
- Spritzen Sie sich bei Bedarf mit einem zweiten Pen. Stellen Sie den Pen hierfür auf die unter „Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge“ in Spalte 8 angegebene verbleibende Dosis ein.
- Notieren Sie diese verbleibende Dosis in der nächsten Zeile im Abschnitt „**Zur Injektion eingestellte Menge**“ (Spalte 6).

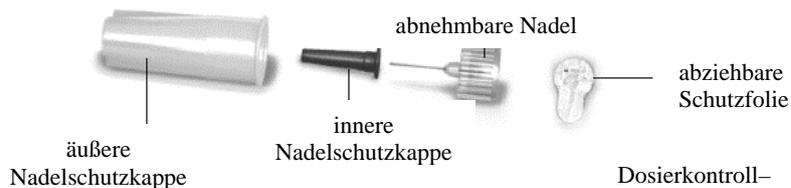
Durch die Verwendung des Behandlungstagebuchs zur Aufzeichnung Ihrer täglichen Injektion(en) können Sie jeden Tag kontrollieren, dass Sie die verschriebene Dosis vollständig erhalten haben.

Beispiel für ein Behandlungstagebuch:

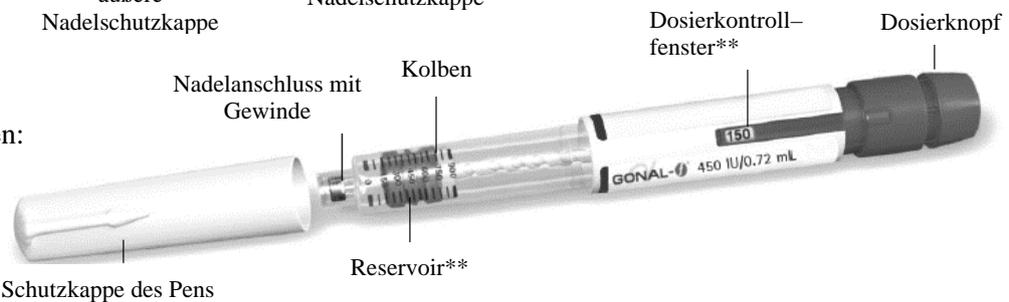
1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>450 I.E./0.72 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
1	10.06.	07:00	450 I.E.	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
2	11.06.	07:00	450 I.E.	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
3	12.06.	07:00	450 I.E.	175	175	<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge <u>.75</u> ...mit einem neuen Pen
3	12.06.	07:00	450 I.E.	n. z.	<u>75</u>	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

## Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

Ihre Nadel\*:



Ihr Fertigpen:



\*Nur zum Zweck der Veranschaulichung

\*\*Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** und Reservoir zeigen die Anzahl der Internationalen Einheiten (I.E.) des Arzneimittels an.

### Schritt 1 Legen Sie alles Benötigte zurecht

1.1 Lassen Sie den Fertigpen mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, damit das Arzneimittel sich auf Raumtemperatur erwärmt.

Heizen Sie den Pen **nicht** in der Mikrowelle oder mit anderen Wärmequellen auf.

1.2 Bereiten Sie einen sauberen Arbeitsbereich und eine ebene Oberfläche (z. B. Tisch oder Tresen) mit guter Beleuchtung vor.

1.3 Was Sie zusätzlich benötigen (nicht in der Packung enthalten):

- Alkoholtupfer und Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 4).

1.4 Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie gründlich ab (Abbildung 5).

1.5 Nehmen Sie mit der Hand den GONAL-f-Fertigpen aus der Verpackung.

Verwenden Sie **keine** Werkzeuge oder Hilfsmittel; der Pen könnte hierdurch beschädigt werden.

1.6 Überprüfen Sie, dass auf dem Fertigpen der Name „GONAL-f“ steht.

1.7 Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Pen-Etikett (Abbildung 6).

Wenn das Verfalldatum überschritten ist oder wenn auf dem Fertigpen nicht „GONAL-f“ steht, dürfen Sie den Pen **nicht** verwenden.



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

## Schritt 2 Bereiten Sie die Injektion vor

---

- 2.1 Ziehen Sie die Schutzkappe des Pens ab (Abbildung 7).
- 2.2 Überprüfen Sie, dass das Arzneimittel durchsichtig und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen enthält.

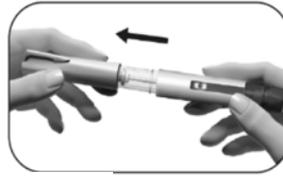


Abb. 7

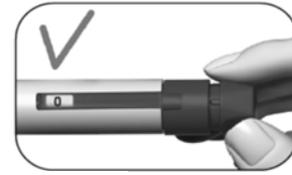


Abb. 8

Wenn das Medikament verfärbt oder trüb ist, dürfen Sie den Fertigen **nicht** verwenden, da dies zu einer Infektion führen kann.

- 2.3 Überprüfen Sie, dass das Dosierkontrollfenster „0“ anzeigt (Abbildung 8).

Wählen Sie Ihre Injektionsstelle aus:

- 2.4 Das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen geeignete Injektionsstellen in der Bauchgegend zeigen (Abbildung 9). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen möglichst gering zu halten.
- 2.5 Reinigen Sie die Haut an der Injektionsstelle durch Abreiben mit einem Alkoholtupfer.

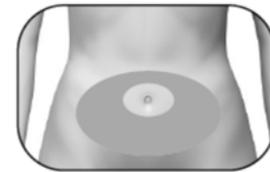


Abb. 9

Achten Sie darauf, die gereinigte Hautstelle **nicht** zu berühren oder zu bedecken.

## Schritt 3 Setzen Sie die Nadel ein

---

**Wichtig:** Verwenden Sie unbedingt für jede Injektion eine neue Nadel. Wenn Sie eine Nadel mehrfach verwenden, kann das zu einer Infektion führen.

- 3.1 Nehmen Sie eine neue Nadel. Verwenden Sie nur die beigefügten „Einweg“-Nadeln.
- 3.2 Überprüfen Sie, dass die äußere Nadelschutzkappe nicht beschädigt ist.
- 3.3 Halten Sie die äußere Nadelschutzkappe fest.
- 3.4 Vergewissern Sie sich, dass die abziehbare Schutzfolie auf der äußeren Nadelschutzkappe nicht beschädigt oder abgelöst ist und dass das Verfallsdatum nicht überschritten ist (Abbildung 10).
- 3.5 Ziehen Sie die Schutzfolie ab (Abbildung 11).



Abb. 10



Abb. 11

Sie dürfen die Nadel **nicht** verwenden, wenn die Nadel beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist oder die äußere Nadelschutzkappe bzw. die abziehbare Schutzfolie beschädigt oder abgelöst ist. Wenn Sie eine Nadel verwenden, deren Verfallsdatum überschritten oder deren abziehbare Schutzfolie bzw. äußere Nadelschutzkappe beschädigt ist, kann das zu einer Infektion führen. Entsorgen Sie die Nadel in einem Abfallbehälter für Kanülen und verwenden Sie eine neue Nadel.

3.6 Schrauben Sie die äußere Nadelschutzkappe auf das Gewinde an der Spitze des GONAL-f-Fertigpens, bis Sie einen leichten Widerstand spüren (Abbildung 12). Schrauben Sie die Nadel **nicht** zu fest, da sie dann nach der Injektion schwierig zu entfernen sein könnte.

3.7 Ziehen Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe ab (Abbildung 13).

3.8 Legen Sie sie zur späteren Verwendung beiseite (Abbildung 14).

Werfen Sie die äußere Nadelschutzkappe **nicht** weg, da sie Sie vor Nadelstichverletzung und Infektion schützt, wenn Sie die Nadel wieder vom Fertigpen entfernen.

3.9 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen mit der Nadelspitze nach oben (Abbildung 15).

3.10 Nehmen Sie vorsichtig die grüne innere Schutzkappe ab und entsorgen Sie sie (Abbildung 16).

Setzen Sie die grüne innere Schutzkappe **nicht** wieder auf die Nadel auf, da dies zu einer Nadelstichverletzung und Infektion führen kann.

3.11 Achten Sie darauf, ob an der Nadelspitze ein oder mehrere kleine Flüssigkeitströpfchen vorhanden sind.



Abb. 12



Abb. 13



Abb. 14

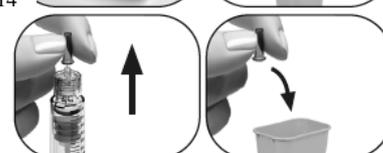


Abb. 15

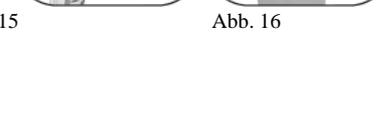


Abb. 16

Wenn	Dann
Sie einen neuen Pen verwenden	Schauen Sie nach einem Flüssigkeitströpfchen an der Nadelspitze (Abbildung 17). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Sie ein kleines Flüssigkeitströpfchen sehen, fahren Sie mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.</li> <li>• Wenn Sie kein Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen, führen Sie die <b>auf der nächsten Seite</b> beschriebenen Schritte aus, um die Luft aus dem System zu entfernen.</li> </ul>
Sie einen Pen erneut verwenden	Es ist NICHT erforderlich, nach einem Flüssigkeitströpfchen zu schauen. Fahren Sie direkt mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.

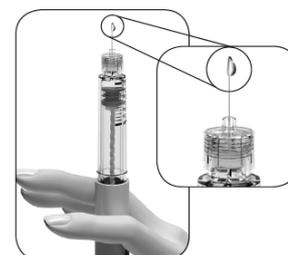
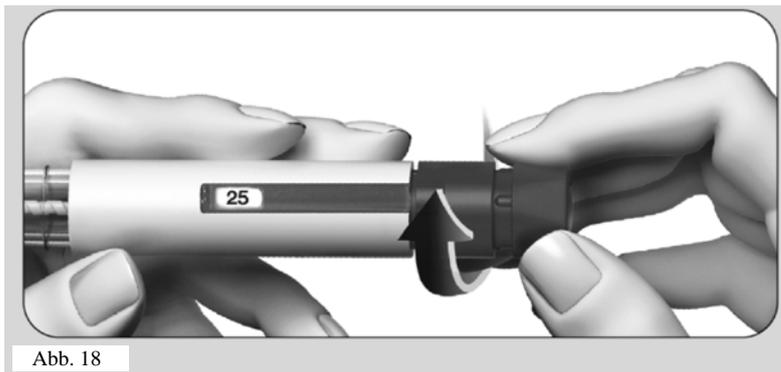


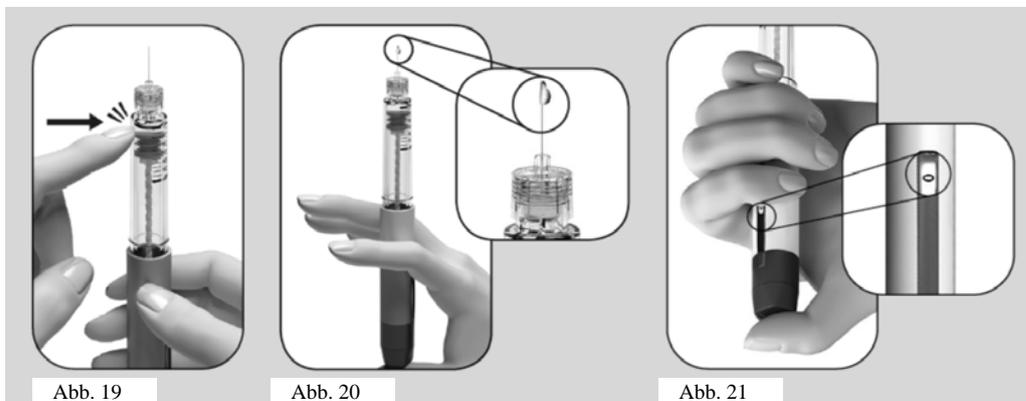
Abb. 17

Wenn Sie bei der ersten Verwendung eines neuen Pens kein(e) Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen:

---



13. Drehen Sie vorsichtig den Dosierknopf vor, bis im Dosierkontrollfenster „25“ erscheint (Abbildung 18).
- Wenn Sie zu weit gedreht haben, drehen Sie einfach den Dosierknopf zurück.



14. Halten Sie den Pen mit der Nadelspitze nach oben.  
15. Klopfen Sie behutsam mit dem Finger gegen das Reservoir (Abbildung 19).  
16. Drücken Sie langsam den Dosierknopf **bis zum Anschlag** herunter. An der Nadelspitze wird ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar (Abbildung 20).  
17. Überprüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 21).  
18. Fahren Sie mit **Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein** fort.

Wenn kein Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar wird, sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal.

#### Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein

---

**Hinweis:** Ein Pen enthält 450 I.E. Follitropin alfa. Die höchste Einzeldosis, die beim 450-I.E.-Pen eingestellt werden kann, beträgt 450 I.E. Die niedrigste Einzeldosis, die eingestellt werden kann, beträgt 12,5 I.E., und die Dosis kann in Schritten zu 12,5 I.E. erhöht werden.

- 4.1. Drehen Sie den Dosierknopf, bis die benötigte Dosis im Dosierkontrollfenster angezeigt wird.
- Beispiel: Wenn die benötigte Dosis „150“ I.E. beträgt, vergewissern Sie sich, dass im Dosierkontrollfenster „150“ angezeigt wird (Abbildung 22). Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

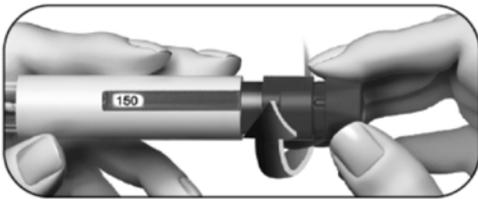


Abb. 22

- Drehen Sie den Dosierknopf **vor**, um die DosisEinstellung zu erhöhen (Abbildung 22).

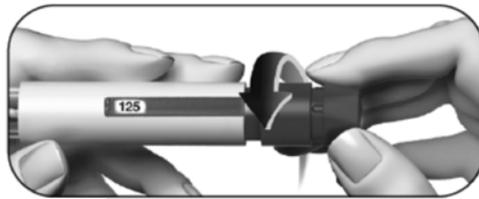


Abb. 23

- Wenn Sie über Ihre Dosis hinaus gedreht haben, können Sie den Dosierknopf **zurück**drehen (Abbildung 23).

**4.2.** Kontrollieren Sie, dass im **Dosierkontrollfenster** die **vollständige verschriebene Dosis** angezeigt wird, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

**Schritt 5 Injizieren Sie Ihre Dosis**

**Wichtig:** Führen Sie die Injektion so durch, wie das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

5.1 Stechen Sie die Nadel langsam und vollständig in die Haut (Abbildung 24).

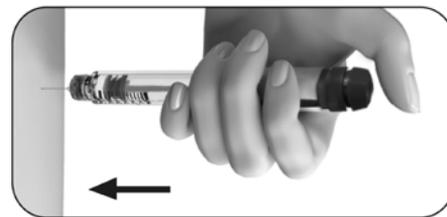


Abb. 24

5.2 Legen Sie Ihren Daumen mittig auf den Dosierknopf. **Drücken Sie den Dosierknopf langsam bis zum Anschlag herunter** und halten Sie ihn gedrückt, um die vollständige Dosis abzugeben (Abbildung 25).

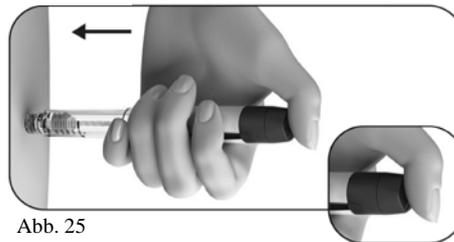


Abb. 25

**Hinweis:** Je größer die Dosis, desto länger dauert die Injektion.

5.3 Halten Sie den Dosierknopf mindestens 5 Sekunden lang gedrückt, bevor Sie die Nadel wieder aus der Haut ziehen (Abbildung 26).

- Die Zahl im **Dosierkontrollfenster** geht auf „0“ zurück.
- Ziehen Sie nach mindestens 5 Sekunden die Nadel aus der Haut, **während Sie weiter den Dosierknopf gedrückt halten** (Abbildung 27).
- Wenn die Nadel aus der Haut herausgezogen ist, lassen Sie den Dosierknopf los.



Abb. 26

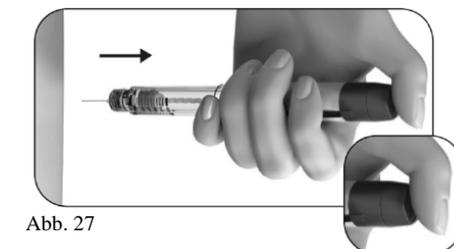


Abb. 27

Lassen Sie **nicht** den Dosierknopf los, wenn die Nadel noch nicht aus der Haut herausgezogen ist.

## Schritt 6 Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

---

- 6.1 Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche.
- 6.2 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen fest mit einer Hand und stecken Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe (Abbildung 28).
- 6.3 Drücken Sie die geschützte Nadel gegen eine feste Oberfläche, bis sie mit einem „Klick“ einrastet (Abbildung 29).
- 6.4 Greifen Sie die äußere Nadelschutzkappe und schrauben Sie die Nadel ab, indem Sie in die andere Richtung drehen (Abbildung 30).
- 6.5 Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel auf sichere Weise in einen Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 31). Seien Sie vorsichtig beim Umgang mit der Nadel, um sich nicht an der Nadel zu verletzen.

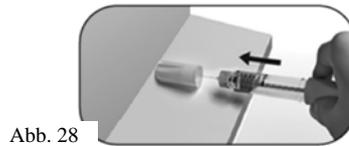


Abb. 28

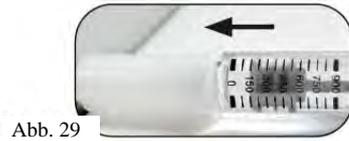


Abb. 29



Abb. 30



Abb. 31

Sie dürfen jegliche gebrauchten Nadeln **nicht** wiederverwenden oder gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

## Schritt 7 Nach der Injektion

---

- 7.1 Überprüfen Sie, dass eine vollständige Injektion erfolgt ist:
  - Prüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 32).



Abb. 32

Wenn im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird, haben Sie die vollständige Dosis erhalten. Wenn das Dosierkontrollfenster eine Zahl **größer „0“** anzeigt, bedeutet dies, dass der GONAL-f-Fertigpen leer ist. Sie haben Ihre verschriebene Dosis nicht vollständig erhalten und müssen den nachstehenden Schritt 7.2 ausführen.

- 7.2 Führen Sie (gegebenenfalls) die Injektion einer Teilmenge durch:
  - Das **Dosierkontrollfenster** zeigt die fehlende Menge an, die Sie sich mit einem neuen Pen spritzen müssen. Im hier gezeigten Beispiel beträgt die fehlende Menge „50“ I.E. (Abbildung 33).



Abb. 33

Um die Dosis mit einem zweiten Pen zu vervollständigen, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 8.

## Schritt 8 Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

- 8.1 Setzen Sie die Schutzkappe des Pens wieder auf den Pen auf, um eine Infektion zu vermeiden (Abbildung 34).
- 8.2 Bewahren Sie den Pen mit aufgesetzter Schutzkappe an einem sicheren Ort und wie in der Packungsbeilage beschrieben auf.
- 8.3 Wenn der Pen leer ist, fragen Sie das medizinische Fachpersonal, wie er zu entsorgen ist.

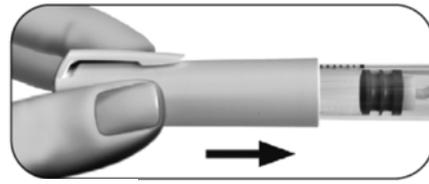


Abb. 34

Lagern Sie den Pen **nicht** mit aufgesetzter Nadel, da dies zu einer Infektion führen kann. Sie dürfen den GONAL-f-Fertigpen **nicht** mehr verwenden, wenn der Pen heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist, da dies zu Verletzungen führen kann. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an das medizinische Fachpersonal.

## Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>450 I.E./0,72 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6      7      8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	450 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

Diese Hinweise für den Gebrauch wurden zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### GONAL-f 900 I.E./1,44 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?
3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen  
Hinweise für den Gebrauch

#### 1. Was ist GONAL-f und wofür wird es angewendet?

##### Was ist GONAL-f?

GONAL-f enthält den Wirkstoff „Follitropin alfa“. Follitropin alfa ist ein „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und gehört zur Gruppe der Hormone, die als „Gonadotropine“ bezeichnet werden. Gonadotropine sind an der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit beteiligt.

##### Wofür wird GONAL-f angewendet?

**Bei erwachsenen Frauen** wird GONAL-f angewendet,

- um die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, die keinen Eisprung haben und auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff „Clomifencitrat“ nicht angesprochen haben.
- um zusammen mit einem anderen Wirkstoff namens „Lutropin alfa“ („luteinisierendes Hormon“ oder LH) die Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock (Eisprung) bei Frauen herbeizuführen, deren Körper sehr wenig Gonadotropine (FSH und LH) produziert.
- um die Entwicklung mehrerer Follikel (Eibläschen, die je eine Eizelle enthalten) bei Frauen auszulösen, die sich einer Technik der assistierten Reproduktion (Verfahren, die Ihnen helfen können, schwanger zu werden), wie „In-vitro-Fertilisation“, „Intratubarer Gametentransfer“ oder „Intratubarer Zygotentransfer“, unterziehen.

**Bei erwachsenen Männern** wird GONAL-f angewendet,

- um zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „humanes Choriongonadotropin“ (hCG) die Spermienproduktion bei Männern anzuregen, die aufgrund einer zu geringen Konzentration bestimmter Hormone unfruchtbar sind.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GONAL-f beachten?

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen die Ursachen für Ihre Infertilität (Unfruchtbarkeit) oder die Ihres Partners durch einen in der Behandlung von Fertilitätsstörungen erfahrenen Arzt genau abgeklärt werden.

### **GONAL-f darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen follikelstimulierendes Hormon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Tumor im Hypothalamus oder in der Hypophyse diagnostiziert wurde (beides sind Regionen des Gehirns).
- **Als Frau:**
  - wenn Sie an vergrößerten Eierstöcken oder Eierstockzysten (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gewebe der Eierstöcke) unbekannter Ursache leiden.
  - wenn Sie vaginale Blutungen unbekannter Ursache haben.
  - wenn Sie an Eierstock-, Gebärmutter- oder Brustkrebs erkrankt sind.
  - wenn Sie an einem Zustand leiden, der eine normale Schwangerschaft unmöglich macht, wie zum Beispiel vorzeitige Wechseljahre (Ovarialinsuffizienz) oder missgebildete Fortpflanzungsorgane.
- **Als Mann:**
  - wenn Sie an einer Schädigung der Hoden leiden, die nicht geheilt werden kann.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie GONAL-f nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gonal-f anwenden.

#### Porphyrie

Wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie an Porphyrie (Unfähigkeit, Porphyrine abzubauen, die von den Eltern auf die Kinder vererbt werden kann) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung.

Informieren Sie sofort ihren Arzt, wenn

- Sie bemerken, dass Ihre Haut verletzlich wird und schnell zur Blasenbildung neigt (besonders an Stellen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind) und/oder
- Sie Magen-, Arm- oder Beinschmerzen haben.

In solchen Fällen wird Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, die Behandlung abzusetzen.

#### Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

Als Frau sind Sie durch dieses Arzneimittel einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines OHSS ausgesetzt. In diesem Fall kommt es zu einer Überentwicklung der Follikel und es entstehen große Zysten. Bitte benachrichtigen Sie beim Auftreten von Unterleibsschmerzen, rascher Gewichtszunahme, Übelkeit oder Erbrechen oder bei Atemproblemen sofort Ihren Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise die Anweisung geben, das Arzneimittel abzusetzen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie keinen Eisprung haben und sich an die empfohlene Dosierung und das Behandlungsschema halten, ist das Auftreten eines OHSS weniger wahrscheinlich. Eine GONAL-f-Behandlung führt selten zu einem schweren OHSS, wenn das Arzneimittel zur Einleitung der endgültigen Follikelreifung (humanes Choriongonadotropin, hCG) nicht gegeben wird. Wenn sich bei Ihnen die Entwicklung eines OHSS abzeichnet, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise in diesem Behandlungszyklus kein hCG

geben und Sie werden angewiesen, für mindestens vier Tage Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder eine Barriere­methode als Verhütungsmittel zu benutzen.

### Mehrlingsschwangerschaften

Wenn Sie GONAL-f anwenden, besteht ein höheres Risiko, gleichzeitig mehr als ein Kind zu erwarten, als bei einer natürlichen Empfängnis („Mehrlingsschwangerschaft“, meist Zwillinge). Eine Mehrlingsschwangerschaft kann für Sie und Ihre Babys zu medizinischen Komplikationen führen. Sie können das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft senken, wenn Sie GONAL-f in der richtigen Dosierung zu den richtigen Zeitpunkten anwenden. Das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften nach Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion steht in Zusammenhang mit Ihrem Alter sowie der Qualität und Anzahl befruchteter Eizellen oder Embryonen, die Ihnen eingesetzt werden.

### Fehlgeburten

Wenn Sie sich Techniken der assistierten Reproduktion unterziehen oder Ihre Eierstöcke stimuliert werden, um Eizellen zu produzieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlgeburt überdurchschnittlich hoch.

### Störung der Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse)

Wenn Sie in der Vergangenheit oder kürzlich ein Blutgerinnsel im Bein oder in der Lunge, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, oder wenn in Ihrer Familie ein derartiges Ereignis aufgetreten ist, könnte das Risiko für ein Auftreten oder eine Verschlimmerung dieser Probleme im Zuge einer Behandlung mit GONAL-f erhöht sein.

### Männer mit zu viel FSH im Blut

Bei Männern deuten erhöhte Blutwerte von FSH auf eine Hodenschädigung hin. Wenn dieses Problem bei Ihnen vorliegt, bleibt eine Behandlung mit GONAL-f für gewöhnlich wirkungslos. Wenn Ihr Arzt beschließt, eine Behandlung mit GONAL-f zu versuchen, wird er zur Therapieüberwachung 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn eine Spermaanalyse durchführen.

## **Kinder und Jugendliche**

GONAL-f ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

## **Anwendung von GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Förderung des Eisprungs (z.B. hCG oder Clomifencitrat) anwenden, kann sich die Wirkung auf die Follikel (Eibläschen) verstärken.
- Wenn Sie GONAL-f zusammen mit einem Agonisten oder Antagonisten des „Gonadotropin-Releasing-Hormons“ (GnRH) anwenden (diese Arzneimittel verringern die Konzentration Ihrer Sexualhormone und verhindern den Eisprung), benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis GONAL-f, damit Follikel (Eibläschen) produziert werden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie GONAL-f nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch dieses Arzneimittel ist nicht zu erwarten.

## **GONAL-f enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist GONAL-f anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung dieses Arzneimittels**

- GONAL-f ist zur Injektion direkt unter die Haut vorgesehen (subkutane Anwendung). Der Fertigpen kann für mehrere Injektionen verwendet werden.
- Die erste Injektion von GONAL-f muss unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen.
- Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal wird Ihnen zeigen, wie GONAL-f mit dem Fertigpen injiziert wird.
- Wenn Sie sich GONAL-f selbst injizieren, lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die „Hinweise für den Gebrauch“.

#### **Wie viel Arzneimittel wird angewendet?**

Ihr Arzt wird bestimmen, in welcher Dosierung und wie oft Sie das Arzneimittel anwenden sollen. Die folgenden Dosierungen sind in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben.

#### **Frauen**

##### **Wenn Sie keinen Eisprung und unregelmäßige oder keine Regelblutungen (Menstruation) haben.**

- GONAL-f wird üblicherweise täglich angewendet.
- Wenn Sie unregelmäßige Regelblutungen haben, sollte die Behandlung mit GONAL-f innerhalb der ersten 7 Tage des Menstruationszyklus beginnen. Wenn Sie keine Regelblutungen haben, können Sie jederzeit mit der Anwendung des Arzneimittels beginnen.
- Gewöhnlich wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f täglich begonnen.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Die maximale Tagesdosis von GONAL-f liegt üblicherweise nicht höher als 225 I.E.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag.

Falls Ihr Arzt nach vierwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovariell-Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn bei Ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Hormone FSH und LH festgestellt worden sind**

- Üblicherweise wird mit einer Dosis von 75 bis 150 I.E. GONAL-f zusammen mit 75 I.E. Lutropin alfa begonnen.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen anwenden.
- Ihre GONAL-f-Dosis kann alle 7 oder 14 Tage um 37,5 bis 75 I.E. gesteigert werden, bis die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt.
- Nach erfolgreichem Ansprechen werden 24 bis 48 Stunden nach Ihrer letzten Injektion von GONAL-f und Lutropin alfa einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Die beste Zeit für Geschlechtsverkehr ist am Tag der hCG-Injektion und am darauf folgenden Tag. Alternativ kann eine intrauterine Insemination oder je nach Einschätzung Ihres Arztes ein anderes Verfahren zur künstlichen Befruchtung durchgeführt werden.

Falls Ihr Arzt nach fünfwöchiger Behandlung keinen Erfolg feststellt, muss dieser Behandlungszyklus mit GONAL-f abgebrochen werden. Im folgenden Zyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer höheren Anfangsdosis verschreiben.

Wenn Ihr Körper zu stark reagiert, wird die Behandlung mit GONAL-f beendet und Sie erhalten kein hCG (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Im nächsten Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt GONAL-f in einer niedrigeren Dosierung verschreiben.

### **Wenn sich bei Ihnen vor einer Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion mehrere Eizellen zur Entnahme entwickeln müssen**

- Üblicherweise wird am 2. oder 3. Zyklustag mit einer täglichen Dosis von 150 bis 225 I.E. GONAL-f begonnen.
- Abhängig von Ihrem Ansprechen kann die Dosierung von GONAL-f erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 450 I.E.
- Die Behandlung wird fortgeführt, bis sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben. Dies dauert in der Regel etwa 10 Tage, kann aber schon am 5. oder auch erst am 20. Tag erfolgt sein. Ihr Arzt wird den Zeitpunkt mittels Blut- und/oder Ultraschalluntersuchungen feststellen.
- Wenn sich Ihre Eizellen ausreichend entwickelt haben, werden 24 bis 48 Stunden nach der letzten GONAL-f-Injektion einmalig 250 Mikrogramm „rekombinantes“ hCG (r-hCG, ein hCG, das durch eine spezielle DNA-Technik in einem Laboratorium hergestellt wird) oder 5 000 bis 10 000 I.E. hCG injiziert. Auf diese Weise werden Ihre Eizellen für die Entnahme vorbereitet.

In anderen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht zuerst einen Eisprung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verhindern. Dann wird mit der Gabe von GONAL-f etwa zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit einem Agonisten begonnen. GONAL-f und der GnRH-Agonist werden dann so lange angewendet, bis sich Ihre Follikel (Eibläschen) ausreichend entwickelt haben. So werden beispielsweise nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten sieben Tage lang 150 bis 225 I.E. GONAL-f gegeben. Danach wird die Dosis dem Ansprechen der Eierstöcke angepasst.

### **Männer**

- Die übliche Dosis ist 150 I.E. GONAL-f zusammen mit hCG.
- Sie werden diese beiden Arzneimittel dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten anwenden.
- Wenn Sie nach 4 Monaten noch nicht auf die Behandlung angesprochen haben, schlägt Ihnen Ihr Arzt vielleicht vor, die Behandlung mit diesen beiden Arzneimitteln für weitere 18 Monate oder länger fortzusetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von GONAL-f angewendet haben, als Sie sollten**

Die Auswirkungen einer Anwendung zu großer Mengen von GONAL-f sind nicht bekannt. Dennoch könnte eine Überdosierung zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) führen, welches im Abschnitt 4 beschrieben ist. Ein OHSS tritt jedoch nur dann ein, wenn auch hCG gegeben wird (siehe Abschnitt 2, „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“).

### **Wenn Sie die Anwendung von GONAL-f vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, sobald Sie bemerkt haben, dass Sie eine Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Frauen**

- Unterleibsschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen können Zeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sein. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass die Eierstöcke auf die Behandlung überreagieren und sich große Ovarialzysten bilden (siehe auch Abschnitt 2 unter „Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)“). Diese Nebenwirkung tritt häufig auf (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).
- Das OHSS kann einen schweren Verlauf nehmen, wobei es zu deutlich vergrößerten Ovarien, verminderter Urinproduktion, Gewichtszunahme, Atemproblemen und/oder Flüssigkeitsansammlung im Bauch- oder Brustraum kommt. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten).
- In seltenen Fällen können beim OHSS Komplikationen wie eine Verdrehung der Eierstöcke oder Blutgerinnsel auftreten (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).
- In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (thromboembolische Ereignisse) manchmal auch unabhängig von einem OHSS auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten) und Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schlaganfall oder Herzinfarkt verursachen (siehe auch Abschnitt 2 unter „Störung der Blutgerinnung [thromboembolische Ereignisse]“).

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Männern und Frauen**

- Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden können manchmal schwerwiegend sein. Diese Nebenwirkung tritt sehr selten auf (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten).

**Sollte bei Ihnen eine der geschilderten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Dieser wird Sie eventuell anweisen, die Anwendung von GONAL-f abzubrechen.**

## Weitere Nebenwirkungen bei Frauen

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Eierstockgewebe (Eierstockzysten)
- Kopfschmerzen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibskrämpfe und Völlegefühl

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Weitere Nebenwirkungen bei Männern

Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Anschwellen der Venen im Hodenbereich (Varikozele)
- Vergrößerung der Brustdrüsen, Akne oder Gewichtszunahme

Sehr selten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Es können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Hautrötung, Nesselausschlag, Schwellungen im Gesicht und Atembeschwerden auftreten. Diese Reaktionen können manchmal schwerwiegend sein.
- Unter Umständen kann sich Ihr Asthma verschlimmern.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist GONAL-f aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder auf der Patrone nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

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

Sie dürfen GONAL-f nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen von Zersetzung, wenn die Lösung Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Bitte notieren Sie den Tag der ersten Anwendung der Injektionslösung auf dem GONAL-f Fertigpen. Hierfür wird mit der Beilage „Hinweise für den Gebrauch“ ein Aufkleber mitgeliefert.

- Nach Anbruch sollte der Pen zwischen 2 °C und 25 °C aufbewahrt werden, für maximal 28 Tage.
  - 28 Tage nach Anbruch dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Am Ende der Behandlung muss nicht verbrauchte Injektionslösung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GONAL-f enthält**

- Der Wirkstoff ist: Follitropin alfa.
- Ein Fertigpen mit Mehrfachdosis-Patrone enthält 900 I.E. (66 Mikrogramm) Follitropin alfa in 1,44 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol sowie konzentrierte Phosphorsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie GONAL-f aussieht und Inhalt der Packung**

- GONAL-f ist eine klare, farblose Flüssigkeit zur Injektion in einem Fertigpen.
- Eine Packung enthält 1 Fertigpen und 20 Einweg-Nadeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## Hinweise für den Gebrauch

### GONAL-f FERTIGPEN 900 I.E./1,44 ml Injektionslösung im Fertigpen Follitropin alfa

#### Inhalt

---

Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertigpen

Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

**Schritt 1** Legen Sie alles Benötigte zurecht

**Schritt 2** Bereiten Sie die Injektion vor

**Schritt 3** Setzen Sie die Nadel ein

**Schritt 4** Stellen Sie Ihre Dosis ein

**Schritt 5** Injizieren Sie Ihre Dosis

**Schritt 6** Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

**Schritt 7** Nach der Injektion

**Schritt 8** Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

#### Wichtige Hinweise zum GONAL-f-Fertigpen

---

- Lesen Sie die Hinweise für den Gebrauch und die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) durch, bevor Sie mit der Anwendung Ihres GONAL-f-Fertigpens beginnen.
- Halten Sie sich genau an diese Hinweise für den Gebrauch sowie die Einweisung, die Sie vom medizinischen Fachpersonal (Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft) bekommen – es ist möglich, dass Sie anders vorgehen müssen, als Sie es bisher gewohnt sind. Diese Informationen werden dazu beitragen, Behandlungsfehler sowie Infektionen infolge von Verletzungen durch Nadelstiche oder Glasscherben zu vermeiden.
- Der GONAL-f-Fertigpen ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.
- Beginnen Sie mit der Anwendung des GONAL-f-Fertigpens erst, nachdem das medizinische Fachpersonal Ihnen gezeigt hat, wie es geht.
- Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele GONAL-f-Fertigpens Sie für Ihre gesamte Behandlung brauchen.
- Geben Sie sich die Injektion jeden Tag zur selben Zeit.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** geben die Dosis Follitropin alfa in Internationalen Einheiten oder I.E. an. Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele I.E. Follitropin alfa Sie sich jeden Tag spritzen sollen.
- Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** helfen Ihnen dabei:
  - a. die verschriebene Dosis einzustellen (Abbildung 1).
  - b. die Vollständigkeit einer Injektion zu überprüfen (Abbildung 2).
  - c. die verbleibende Dosis abzulesen, die mit einem zweiten Pen injiziert werden muss (Abbildung 3).
- Entfernen Sie unmittelbar nach jeder Injektion die Nadel aus dem Pen.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

Sie dürfen die Nadeln **nicht** wiederverwenden.

Sie dürfen den Pen und/oder die Nadeln **nicht** gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

Sie dürfen den GONAL-f-Fertigpen **nicht** verwenden, wenn der Pen zuvor heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist; dies kann zu Verletzungen führen.

## Verwendung des Behandlungstagebuchs für Ihren GONAL-f-Fertigpen

Auf der letzten Seite finden Sie ein Behandlungstagebuch. Verwenden Sie das Behandlungstagebuch, um die injizierte Menge aufzuzeichnen.

Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

- Notieren Sie den Behandlungstag (Spalte 1) sowie das Datum (Spalte 2), die Uhrzeit Ihrer Injektion (Spalte 3) sowie das Volumen Ihres Pens (Spalte 4).
- Notieren Sie die verschriebene Dosis (Spalte 5).
- Überprüfen Sie vor der Injektion, dass die richtige Dosis eingestellt ist (Spalte 6).
- Beachten Sie nach der Injektion die Zahl im **Dosierkontrollfenster**.
- Kontrollieren Sie, dass Sie eine vollständige Injektion erhalten haben (Spalte 7) oder notieren Sie die Zahl im **Dosierkontrollfenster**, wenn etwas anderes als „0“ angezeigt wird (Spalte 8).
- Spritzen Sie sich bei Bedarf mit einem zweiten Pen. Stellen Sie den Pen hierfür auf die unter „Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge“ in Spalte 8 angegebene verbleibende Dosis ein.
- Notieren Sie diese verbleibende Dosis in der nächsten Zeile im Abschnitt „**Zur Injektion eingestellte Menge**“ (Spalte 6).

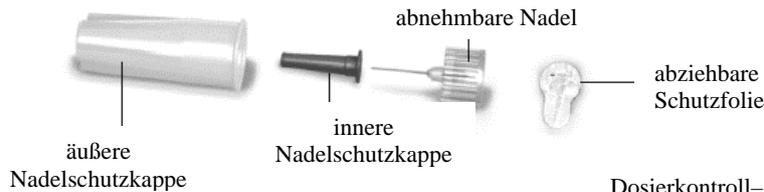
Durch die Verwendung des Behandlungstagebuchs zur Aufzeichnung Ihrer täglichen Injektion(en) können Sie jeden Tag kontrollieren, dass Sie die verschriebene Dosis vollständig erhalten haben.

Beispiel für ein Behandlungstagebuch:

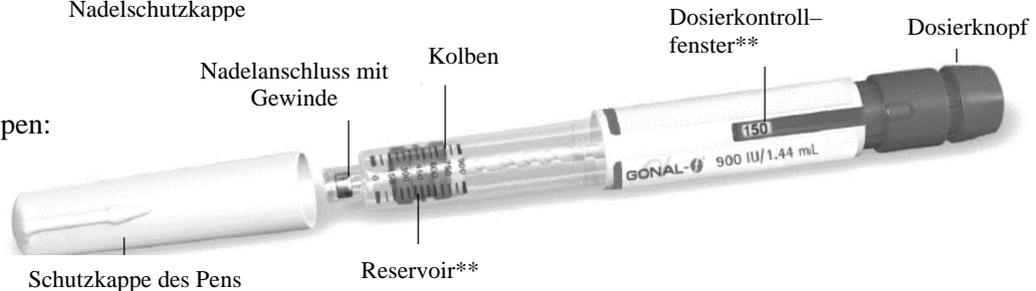
1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>900 I.E./1,44 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
1	10.06.	07:00	900 I.E.	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
2	11.06.	07:00	900 I.E.	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
3	12.06.	07:00	900 I.E.	350	350	<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge <b>150</b> ...mit einem neuen Pen
3	12.06.	07:00	900 I.E.	n. z.	<b>150</b>	<input checked="" type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen <input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

## Machen Sie sich mit Ihrem GONAL-f-Fertigpen vertraut

Ihre Nadel\*:



Ihr Fertigpen:



\*Nur zum Zweck der Veranschaulichung

\*\*Die Zahlen im **Dosierkontrollfenster** und Reservoir zeigen die Anzahl der Internationalen Einheiten (I.E.) des Arzneimittels an.

### Schritt 1 Legen Sie alles Benötigte zurecht

1.1 Lassen Sie den Fertigpen mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, damit das Arzneimittel sich auf Raumtemperatur erwärmt.

Heizen Sie den Pen **nicht** in der Mikrowelle oder mit anderen Wärmequellen auf.

1.2 Bereiten Sie einen sauberen Arbeitsbereich und eine ebene Oberfläche (z. B. Tisch oder Tresen) mit guter Beleuchtung vor.

1.3 Was Sie zusätzlich benötigen (nicht in der Packung enthalten):

- Alkoholtupfer und Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 4).

1.4 Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie gründlich ab (Abbildung 5).

1.5 Nehmen Sie mit der Hand den GONAL-f-Fertigpen aus der Verpackung.

Verwenden Sie **keine** Werkzeuge oder Hilfsmittel; der Pen könnte hierdurch beschädigt werden.

1.6 Überprüfen Sie, dass auf dem Fertigpen der Name „GONAL-f“ steht.

1.7 Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Pen-Etikett (Abbildung 6).

Wenn das Verfalldatum überschritten ist oder wenn auf dem Fertigpen nicht „GONAL-f“ steht, dürfen Sie den Pen **nicht** verwenden.



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

## Schritt 2 Bereiten Sie die Injektion vor

---

- 2.1 Ziehen Sie die Schutzkappe des Pens ab (Abbildung 7).
- 2.2 Überprüfen Sie, dass das Arzneimittel durchsichtig und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen enthält.

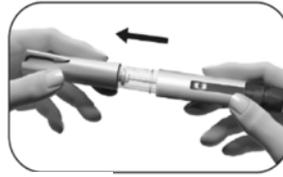


Abb. 7

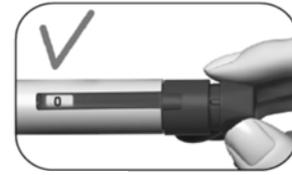


Abb. 8

Wenn das Medikament verfärbt oder trüb ist, dürfen Sie den Fertigen **nicht** verwenden, da dies zu einer Infektion führen kann.

- 2.3 Überprüfen Sie, dass das Dosierkontrollfenster „0“ anzeigt (Abbildung 8).

Wählen Sie Ihre Injektionsstelle aus:

- 2.4 Das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen geeignete Injektionsstellen in der Bauchgegend zeigen (Abbildung 9). Wählen Sie jeden Tag eine andere Injektionsstelle, um Hautreizungen möglichst gering zu halten.
- 2.5 Reinigen Sie die Haut an der Injektionsstelle durch Abreiben mit einem Alkoholtupfer.

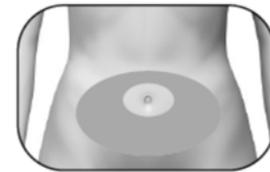


Abb. 9

Achten Sie darauf, die gereinigte Hautstelle **nicht** zu berühren oder zu bedecken.

## Schritt 3 Setzen Sie die Nadel ein

---

**Wichtig:** Verwenden Sie unbedingt für jede Injektion eine neue Nadel. Wenn Sie eine Nadel mehrfach verwenden, kann das zu einer Infektion führen.

- 3.1 Nehmen Sie eine neue Nadel. Verwenden Sie nur die beigefügten „Einweg“-Nadeln.
- 3.2 Überprüfen Sie, dass die äußere Nadelschutzkappe nicht beschädigt ist.
- 3.3 Halten Sie die äußere Nadelschutzkappe fest.
- 3.4 Vergewissern Sie sich, dass die abziehbare Schutzfolie auf der äußeren Nadelschutzkappe nicht beschädigt oder abgelöst ist und dass das Verfallsdatum nicht überschritten ist (Abbildung 10).
- 3.5 Ziehen Sie die Schutzfolie ab (Abbildung 11).



Abb. 10



Abb. 11

Sie dürfen die Nadel **nicht** verwenden, wenn die Nadel beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist oder die äußere Nadelschutzkappe bzw. die abziehbare Schutzfolie beschädigt oder abgelöst ist. Wenn Sie eine Nadel verwenden, deren Verfallsdatum überschritten oder deren abziehbare Schutzfolie bzw. äußere Nadelschutzkappe beschädigt ist, kann das zu einer Infektion führen. Entsorgen Sie die Nadel in einem Abfallbehälter für Kanülen und verwenden Sie eine neue Nadel.

3.6 Schrauben Sie die äußere Nadelschutzkappe auf das Gewinde an der Spitze des GONAL-f-Fertigpens, bis Sie einen leichten Widerstand spüren (Abbildung 12). Schrauben Sie die Nadel **nicht** zu fest, da sie dann nach der Injektion schwierig zu entfernen sein könnte.

3.7 Ziehen Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe ab (Abbildung 13).

3.8 Legen Sie sie zur späteren Verwendung beiseite (Abbildung 14).

Werfen Sie die äußere Nadelschutzkappe **nicht** weg, da sie Sie vor Nadelstichverletzung und Infektion schützt, wenn Sie die Nadel wieder vom Fertigpen entfernen.

3.9 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen mit der Nadelspitze nach oben (Abbildung 15).

3.10 Nehmen Sie vorsichtig die grüne innere Schutzkappe ab und entsorgen Sie sie (Abbildung 16).

Setzen Sie die grüne innere Schutzkappe **nicht** wieder auf die Nadel auf, da dies zu einer Nadelstichverletzung und Infektion führen kann.

3.11 Achten Sie darauf, ob an der Nadelspitze ein oder mehrere kleine Flüssigkeitströpfchen vorhanden sind.



Abb. 12

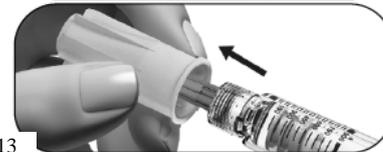


Abb. 13



Abb. 14



Abb. 15



Abb. 16

Wenn	Dann
Sie einen neuen Pen verwenden	Schauen Sie nach einem Flüssigkeitströpfchen an der Nadelspitze (Abbildung 17). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Sie ein kleines Flüssigkeitströpfchen sehen, fahren Sie mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.</li> <li>• Wenn Sie kein Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen, führen Sie die <b>auf der nächsten Seite</b> beschriebenen Schritte aus, um die Luft aus dem System zu entfernen.</li> </ul>
Sie einen Pen erneut verwenden	Es ist <b>NICHT</b> erforderlich, nach einem Flüssigkeitströpfchen zu schauen. Fahren Sie direkt mit <b>Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein</b> fort.

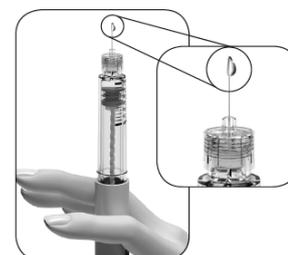
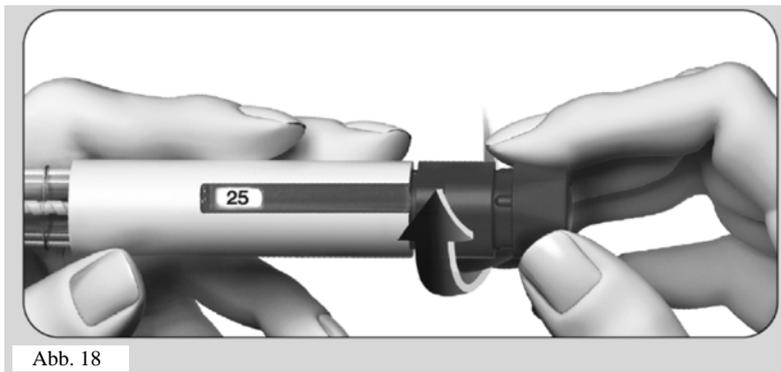


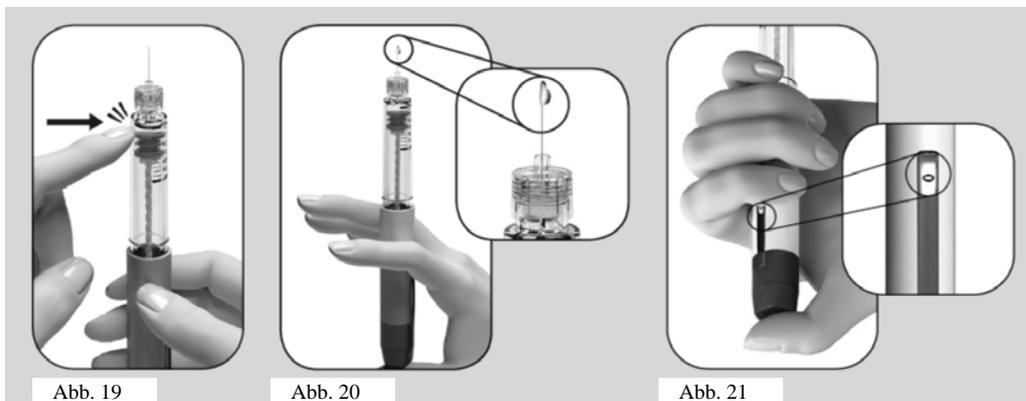
Abb. 17

Wenn Sie bei der ersten Verwendung eines neuen Pens kein(e) Flüssigkeitströpfchen an oder nahe der Nadelspitze sehen:

---



19. Drehen Sie vorsichtig den Dosierknopf vor, bis im Dosierkontrollfenster „25“ erscheint (Abbildung 18).
- Wenn Sie zu weit gedreht haben, drehen Sie einfach den Dosierknopf zurück.



20. Halten Sie den Pen mit der Nadelspitze nach oben.
21. Klopfen Sie behutsam mit dem Finger gegen das Reservoir (Abbildung 19).
22. Drücken Sie langsam den Dosierknopf **bis zum Anschlag** herunter. An der Nadelspitze wird ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar (Abbildung 20).
23. Überprüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 21).
24. Fahren Sie mit **Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein** fort.

Wenn kein Tröpfchen Flüssigkeit sichtbar wird, sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal.

#### Schritt 4 Stellen Sie Ihre Dosis ein

---

**Hinweis:** Ein Pen enthält 900 I.E. Follitropin alfa. Die höchste Einzeldosis, die beim 900-I.E.-Pen eingestellt werden kann, beträgt 450 I.E. Die niedrigste Einzeldosis, die eingestellt werden kann, beträgt 12,5 I.E., und die Dosis kann in Schritten zu 12,5 I.E. erhöht werden.

- 4.1. Drehen Sie den Dosierknopf, bis die benötigte Dosis im Dosierkontrollfenster angezeigt wird.
- Beispiel: Wenn die benötigte Dosis „150“ I.E. beträgt, vergewissern Sie sich, dass im Dosierkontrollfenster „150“ angezeigt wird (Abbildung 22). Wenn Sie eine falsche Menge des Arzneimittels injizieren, kann das die Behandlung beeinträchtigen.

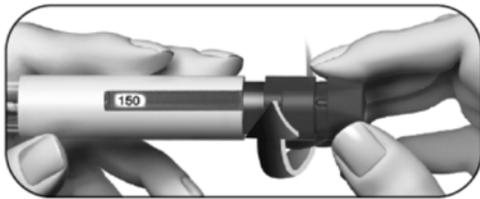


Abb. 22

- Drehen Sie den Dosierknopf **vor**, um die DosisEinstellung zu erhöhen (Abbildung 22).

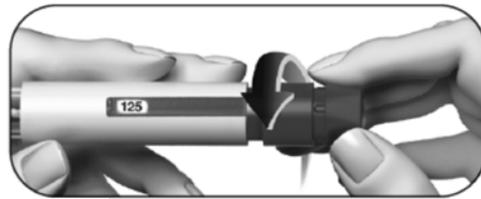


Abb. 23

- Wenn Sie über Ihre Dosis hinaus gedreht haben, können Sie den Dosierknopf **zurück**drehen (Abbildung 23).

**4.2.** Kontrollieren Sie, dass im **Dosierkontrollfenster** die **vollständige verschriebene Dosis** angezeigt wird, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

**Schritt 5 Injizieren Sie Ihre Dosis**

**Wichtig:** Führen Sie die Injektion so durch, wie das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

5.1 Stechen Sie die Nadel langsam und vollständig in die Haut (Abbildung 24).

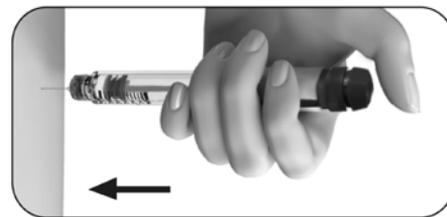


Abb. 24

5.2 Legen Sie Ihren Daumen mittig auf den Dosierknopf. **Drücken Sie den Dosierknopf langsam bis zum Anschlag herunter** und halten Sie ihn gedrückt, um die vollständige Dosis abzugeben (Abbildung 25).

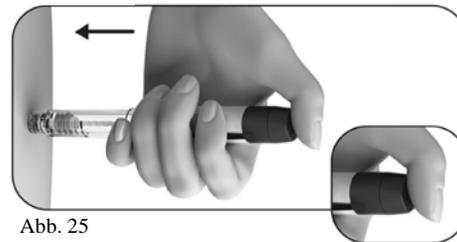


Abb. 25

**Hinweis:** Je größer die Dosis, desto länger dauert die Injektion.

5.3 Halten Sie den Dosierknopf mindestens 5 Sekunden lang gedrückt, bevor Sie die Nadel wieder aus der Haut ziehen (Abbildung 26).

- Die Zahl im **Dosierkontrollfenster** geht auf „0“ zurück.
- Ziehen Sie nach mindestens 5 Sekunden die Nadel aus der Haut, **während Sie weiter den Dosierknopf gedrückt halten** (Abbildung 27).
- Wenn die Nadel aus der Haut herausgezogen ist, lassen Sie den Dosierknopf los.



Abb. 26

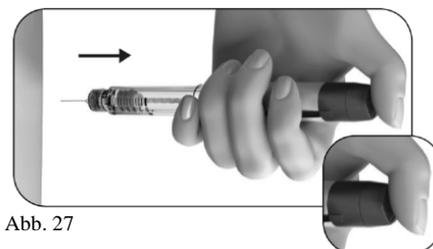


Abb. 27

Lassen Sie **nicht** den Dosierknopf los, wenn die Nadel noch nicht aus der Haut herausgezogen ist.

## Schritt 6 Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion

---

- 6.1 Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche.
- 6.2 Halten Sie den GONAL-f-Fertigpen fest mit einer Hand und stecken Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe (Abbildung 28).
- 6.3 Drücken Sie die geschützte Nadel gegen eine feste Oberfläche, bis sie mit einem „Klick“ einrastet (Abbildung 29).
- 6.4 Greifen Sie die äußere Nadelschutzkappe und schrauben Sie die Nadel ab, indem Sie in die andere Richtung drehen (Abbildung 30).
- 6.5 Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel auf sichere Weise in einen Abfallbehälter für Kanülen (Abbildung 31). Seien Sie vorsichtig beim Umgang mit der Nadel, um sich nicht an der Nadel zu verletzen.

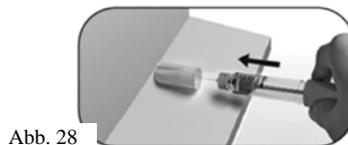


Abb. 28



Abb. 29



Abb. 30

Abb. 31

Sie dürfen jegliche gebrauchten Nadeln **nicht** wiederverwenden oder gemeinsam mit anderen Personen benutzen.

## Schritt 7 Nach der Injektion

---

- 7.1 Überprüfen Sie, dass eine vollständige Injektion erfolgt ist:
  - Prüfen Sie, dass im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird (Abbildung 32).



Abb. 32

Wenn im Dosierkontrollfenster „0“ angezeigt wird, haben Sie die vollständige Dosis erhalten. Wenn das Dosierkontrollfenster eine Zahl **größer „0“** anzeigt, bedeutet dies, dass der GONAL-f-Fertigpen leer ist. Sie haben Ihre verschriebene Dosis nicht vollständig erhalten und müssen den nachstehenden Schritt 7.2 ausführen.

- 7.2 Führen Sie (gegebenenfalls) die Injektion einer Teilmenge durch:
  - Das **Dosierkontrollfenster** zeigt die fehlende Menge an, die Sie sich mit einem neuen Pen spritzen müssen. Im hier gezeigten Beispiel beträgt die fehlende Menge „50“ I.E. (Abbildung 33).



Abb. 33

Um die Dosis mit einem zweiten Pen zu vervollständigen, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 8.

## Schritt 8 Aufbewahrung des GONAL-f-Fertigpens

- 8.1 Setzen Sie die Schutzkappe des Pens wieder auf den Pen auf, um eine Infektion zu vermeiden (Abbildung 34).
- 8.2 Bewahren Sie den Pen mit aufgesetzter Schutzkappe an einem sicheren Ort und wie in der Packungsbeilage beschrieben auf.
- 8.3 Wenn der Pen leer ist, fragen Sie das medizinische Fachpersonal, wie er zu entsorgen ist.

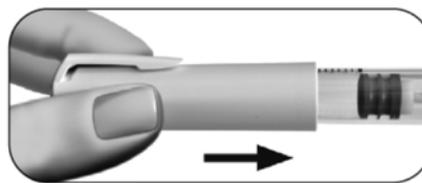


Abb. 34

Lagern Sie den Pen **nicht** mit aufgesetzter Nadel, da dies zu einer Infektion führen kann. Sie dürfen den GONAL-f-Fertigpen **nicht** mehr verwenden, wenn der Pen heruntergefallen ist oder einen Sprung oder sonstige Beschädigungen aufweist, da dies zu Verletzungen führen kann. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an das medizinische Fachpersonal.

## Behandlungstagebuch für den GONAL-f-Fertigpen

1 Behandlungstag	2 Datum	3 Uhrzeit	4 Pen-Volumen <small>900 I.E./1,44 ml</small>	5 Verschriebene Dosis	6 7 8 Dosierkontrollfenster	
					Zur Injektion eingestellte Menge	Bei einer zweiten Injektion einzustellende Menge
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen
	/	:	900 I.E.		<input type="checkbox"/> bei „0“ ist die Injektion abgeschlossen	<input type="checkbox"/> bei einem anderen Wert als „0“ ist eine zweite Injektion erforderlich Spritzen Sie diese Menge .....mit einem neuen Pen

Diese Hinweise für den Gebrauch wurden zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.