

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gonasi Set 5000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hetteglass med pulver inneholder:

Høyrenset humant koriongonadotropin 5000 IE, fremstilt fra menneskelig urin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver i hetteglass: hvitt til nesten hvitt lyofilisert pulver.

Oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte (0,9 % natriumklorid): klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hos kvinner med anovulasjon eller oligoovulasjon for å aktivere eggøsning og induksjon av luteinisering etter stimulering av follikkelvekst.

For assistert befruktningsteknikker (ART) som *in vitro*-fertilisering: utløse den endelige follikkelmodningen og luteinisering etter stimulering av follikkelvekst.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal kun igangsettes av lege med erfaring innen behandling av infertilitet.

Dosering

Kvinner med anovulasjon eller oligoovulasjon: Ett hetteglass (5000 IE) eller to hetteglass (10 000 IE)

Gonasi Set administreres 24 til 48 timer etter at optimal stimulering av follikkelvekst er oppnådd.

Pasienten anbefales å ha samleie samme dag som Gonasi Set -injeksjonen og dagen etterpå.

For assistert befruktningsteknikk som *in vitro*-fertilisering (IVF): Ett hetteglass (5000 IE) eller to hetteglass (10 000 IE) med Gonasi Set administreres 24 til 48 timer etter siste administrasjon av et FSH- eller hMG-legemiddel, dvs. når optimal stimulering av follikkelvekst er oppnådd.

Pediatrik populasjon

Legemidlet er ikke beregnet for pediatrik bruk.

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering av pulveret med oppløsningsvæsken skal den ferdige oppløsningen gis umiddelbart via intramuskulær eller subkutan injeksjon. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Ukontrollerte endokrinopatier som ikke er relatert til kjønnskjertler (f.eks. skjoldbruskkjertelen, hypofysen eller binyrene).

Svulster i bryst, livmor eller eggstokker.

Abnorm (ikke menstruasjonsrelatert) vaginalblødning av ukjent årsak.

Gonasi Set skal ikke brukes når det ikke er mulig å oppnå effektiv respons, f.eks. ved primær ovarialsvikt.

Misdannelser i kjønnsorganer som er uforenlige med graviditet.

Fibromyomer i livmor som er uforenlige med graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstyrrelse av serum- eller urinprøver

Etter administrasjon kan Gonasi Set forstyrre immunologisk bestemmelse av serum- eller urin-hCG i opptil ti dager. Dette kan føre til at graviditetstester gir et falskt positivt resultat.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner, både generaliserte og lokale, anafylakse og angioødem er blitt rapportert.

Hvis det mistenkes en hypersensitivitetsreaksjon, avslutt bruken av Gonasi Set og se etter andre mulige årsaker til hendelsen (se pkt. 4.3).

Ektopisk svangerskap

Infertile kvinner som gjennomgår assistert befruktning, har økt forekomst av ektopisk svangerskap.

Det er derfor viktig med tidlig ultralydbekreftelse av intrauterin graviditet. Før pasienter behandles for utilstrekkelig endogen stimulering av kjønnskjertlene, skal det utføres en undersøkelse for å utelukke anatomiske abnormiteter i kjønnsorganene eller endokrinopatier som ikke er relatert til kjønnskjertlene (f.eks. lidelser relatert til skjoldbruskkjertelen eller hypofysen, diabetes). Primær ovarialsvikt bør utelukkes ved å fastslå gonadotropinnivåer.

Flerlingesvangerskap og -fødsel samt abort

I graviditeter som oppstår etter induksjon av ovulasjon med gonadotropiske legemidler, er det økt risiko for abort og flerlingesvangerskap. Flerlingesvangerskap, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for uønskede maternelle og perinatale utfall. Foreldrene bør underrettes om de potensielle risikoene ved flerlingesvangerskap før behandlingen starter.

Medfødte misdannelser

Insidensen av medfødte misdannelser etter assistert befruktning kan være høyere enn etter spontan unnfangelse. Dette antar man kan komme av faktorer som bidrar til infertilitet (f.eks. morens alder, sædcellekarakteristika) og økt insidens av flerlingesvangerskap.

Vaskulære komplikasjoner

Tromboemboliske hendelser, både tilknyttet og separat fra ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), er blitt rapportert etter behandling med gonadotropiner, inkludert Gonasi Set. Intravaskulær trombose, som kan oppstå i venøse eller arterielle blodkar, kan føre til redusert blodtilstrømning til vitale organer eller til ekstremitetene. Kvinner med generelt anerkjente risikofaktorer for trombose, slik som personlig eller familiær anamnese, alvorlig overvekt eller trombofili, kan ha økt risiko for venøse eller arterielle tromboemboliske hendelser under eller etter behandling med gonadotropiner. Hos disse kvinnene må fordelene ved IVF-behandling veies opp mot risikoene. Det bør imidlertid bemerkes at graviditet i seg selv også innebærer økt risiko for trombose.

Godartede og ondartede neoplasmer

Det har vært rapportert både godartede og ondartede neoplasmer i ovarier og andre deler av reproduksjonssystemet hos kvinner som har gjennomgått flere legemiddelregimer for behandling av infertilitet. Effekten av gonadotropiner på utviklingen av godartede og ondartede neoplasmer hos infertile kvinner er ennå ikke fastslått.

Medisinske undersøkelser

Graviditetstester kan gi falske positive resultater i opptil ti dager etter administrasjon av Gonasi Set.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

OHSS er en medisinsk tilstand som er ulik fra ukomplisert forstørrelse av ovariene. Kliniske tegn og symptomer på mild og moderat OHSS er smerter i buken, kvalme, diaré, mild til moderat forstørrelse av ovarier og ovarialcyster. Alvorlig OHSS kan være livstruende. Kliniske tegn og symptomer på alvorlig OHSS er store ovarialcyster, akutte smerter i buken, ascites, pleuraeffusjon, hydrothorax, dyspné, oliguri, hematologiske abnormiteter og vektøkning. I sjeldne tilfeller kan det oppstå venøs eller arteriell tromboembolisme i forbindelse med OHSS. Forbigående unormale leverfunksjonstester som tyder på hepatisk dysfunksjon med eller uten morfologiske endringer på leverbiopsi, er også blitt rapportert i forbindelse med OHSS.

OHSS kan være forårsaket av administrering av humant koriongonadotropin (hCG) og av graviditet (endogent hCG). Tidlig OHSS forekommer vanligvis innen 10 dager etter administrering av hCG og kan assosieres med en uttalt ovarial respons på gonadotropinstimulering. Sen OHSS forekommer mer enn 10 dager etter administrering av hCG som en konsekvens av de hormonelle endringene ved graviditet. På grunn av risikoen for å utvikle OHSS skal pasienter overvåkes i minst to uker etter administrering av hCG.

Kvinner med kjente risikofaktorer for høy ovarial respons kan være spesielt tilbøyelig til å utvikle OHSS under eller etter behandling med Gonasi Set. For kvinner med bare delvis kjente risikofaktorer som har hatt sin første syklus med ovarial stimulering, anbefales tett observasjon for tidlige tegn og symptomer på OHSS.

For å redusere risikoen for OHSS bør det utføres ultrasonografiske undersøkelser av follikkelutviklingen før behandling og med jevnlig mellomrom så lenge behandlingen pågår. Samtidig måling av østradiolnivået i serum kan også være nyttig. Ved assistert befruktning er det økt risiko for OHSS med 18 eller flere follikler på 11 mm eller mer i diameter. Når det finnes 30 eller flere follikler totalt, anbefales det å holde tilbake administrasjon av hCG.

Etterlevelse av anbefalt dose og behandlingsregime for Gonasi Set og nøye overvåking av ovarial respons er viktig for å redusere risikoen for OHSS. Dersom OHSS utvikles, skal standard og hensiktsmessig behandling av OHSS implementeres og følges.

Ovarietorsjon

Det er blitt rapportert om ovarietorsjon etter behandling med gonadotropiner, deriblant Gonasi Set. Ovarietorsjon kan være relatert til andre tilstander som OHSS, graviditet, tidligere mageoperasjoner,

ovarietorsjon i sykehistorien og tidligere eller nåværende ovarialcyster. Skader på eggstokken på grunn av redusert blodtilførsel kan begrenses ved tidlig diagnose og øyeblikkelig detorsjon.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Tilleggsinformasjon

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver rekonstituert oppløsning, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført for Gonasi Set. Det er imidlertid heller ikke blitt rapportert klinisk betydelige legemiddelinteraksjoner.

HCG kan kryssreagere i radioimmunoassay av gonadotropiner, spesielt luteiniserende hormon. Leger må sørge for at laboratoriet er klar over pasienter som går på hCG, hvis det forespørres gonadotropinnivåer.

Graviditetstester kan gi falske positive resultater i opptil ti dager etter administrasjon av Gonasi Set.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen indikasjon for bruk av Gonasi Set under graviditet. Det finnes ingen tilgjengelige data om eksponerte graviditeter. Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Gonasi Set er ikke indisert under amming. Det finnes ingen data om utskillelse av humant koriongonadotropin i morsmelk.

Fertilitet

Gonasi Set er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gonasi Set har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Gonasi Set kan forårsake reaksjoner på injeksjonsstedet. Disse er som regel milde og forbigående. Den mest alvorlige bivirkningen er ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), som i de fleste tilfeller kan håndteres hvis det oppdages og behandles omgående (se pkt. 4.4).

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRAs database for frekvens og organklasser.

Innenfor hvert organklasser er bivirkninger rangert etter frekvens, der de hyppigste står først, med følgende mål:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $<1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1\,000$); Svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige	lokal hypersensitivitetsreaksjon
Sjeldne	generalisert utslett eller feber, generell hypersensitivitetsreaksjon,
anafylaktisk reaksjon	

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	smerter i buken, kvalme, oppkast og diaré
Mindre vanlige	ascites

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige	blåmerker, smerter, rødhet, hevelse og kløe på injeksjonsstedet, ødem
Mindre vanlige	tretthet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige	hodepine
---------	----------

Psykiatriske lidelser

Vanlige	humørendringer
Mindre vanlige	agitasjon

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige	mild eller moderat OHSS, smerter i brystene, ovarialcyster
Mindre vanlige	alvorlig OHSS
Sjeldne	ruptur på ovarialcyste

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige	pleuraeffusjon tilknyttet alvorlig OHSS
----------------	---

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne	angioødem
---------	-----------

Undersøkelser

Mindre vanlige	vektøkning tilknyttet alvorlig OHSS
----------------	-------------------------------------

Karsykdommer

Sjeldne	tromboembolisme tilknyttet OHSS
---------	---------------------------------

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisiteten til humant koriongonadotropinhormon er svært lav. Imidlertid kan for høy dose føre til hyperstimulering av ovariene (se OHSS i pkt. 4.4).

Håndtering:

Ved overdosering bør kvinnen undersøkes av lege for symptomer på OHSS (se pkt. 4.4). Kvinner med mild eller moderat OHSS kan trenge væskeinntak og overvåking av eliminasjon. Det kan være nødvendig med paracentese av væske i bukhulen. Kvinner med alvorlig OHSS bør også få væskeinntak og eliminasjonen skal overvåkes. Det bør også vurderes tromboproylakse med heparin med lav molekylvekt (LMWH). Hematokrit er en nyttig pekepinn for graden av intravaskulær volumdepleksjon. Vitale parametre bør overvåkes, og det bør vurderes sykehusinnleggelse for kvinner som ikke oppnår tilfredstillende kontroll over smertene eller som ikke kan opprettholde tilstrekkelig væskeinntak på grunn av kvalme eller som har kritisk OHSS.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner ATC-kode: G03G A01

Gonasi Set er et legemiddel bestående av høyrenset humant koriongonadotropin. Humant koriongonadotropin er et hormon som innhentes fra urinen til gravide kvinner.

Gonasi Set stimulerer steroideproduksjon i kjønnskjertlene, en biologisk effekt som ligner LH (luteiniserende hormon). Gonasi Set fremmer produksjonen av østrogener og progesteron etter eggløsning.

I en sammenlignbar klinisk utprøving med 147 infertile kvinner fra 18 til 39 år med BMI mellom 18 og 30 kg/m², med basal FSH <10 mIE/ml, regelmessige menstruasjonssykluser og med begge eggstokkene intakt, som gjennomgikk kontrollert ovariestimulering med en GnRH-agonistprotokoll av standard lengde, var administrasjon av en dose med 10 000 IE Gonasi Set like effektiv som 250 µg rekombinant hCG for å indusere endelig follikkelmodning og tidlig luteinisering. Antallet innhentede oocytter var ikke mindre da HP-hCG ble brukt sammenlignet med r-hCG: gjennomsnittstallet var 13,3 (6,8) i HP-hCG og 12,5 (5,8) i r-hCG-gruppen (p = 0,49) med 95 % KI (-1,34, 2,77). hCG er av human opprinnelse og derfor forventes det ingen dannelselse av antistoffer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til Gonasi Set etter subkutan administrasjon viser stor interindividuell variasjon. Etter én subkutan injeksjon på 10 000 IE, nås det maksimale serumnivået av hCG omtrent 16 timer etter injeksjonen. Toppkonsentrasjonene av hCG (C_{max}) nådde 338 ±100 IE/l med en AUC_{0-t} på 22989 ±4802 IE·h/l. Etter det synker serumnivået med en halveringstid på omtrent 37 timer.

Utskillelse av hCG etter administrasjon er hovedsakelig renalt.

Det ble ikke utført farmakokinetiske studier på pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke blitt utført ikke-kliniske studier med Gonasi Set.

Det finnes ingen prekliniske data som er relevante for forskriveren og som kommer i tillegg til de som er inkludert i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hetteglass med pulver: laktosemonohydrat

Ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske: natriumklorid, vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Dette er spesielt viktig for legemidler som stimulerer ovulasjon (f.eks. hMG) eller som inneholder kortison, spesielt i høye doser.

6.3 Holdbarhet

3 år

Legemidlet må brukes umiddelbart etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

La hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske ligge i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én enkeltpakning inneholder:

Plastbrett med pulver i hetteglass (glass av type I), forseglet med gummiforsegling og holdt på plass med en flipoff-hette.

1 ml oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte (glass av type I), 1 lang kanyle for rekonstituering og intramuskulær injeksjon og 1 kort kanyle for subkutan injeksjon.

Flerpakning inneholder 10 plastbrett slik det står beskrevet ovenfor.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen må klargjøres rett før injeksjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Legemiddelet må rekonstitueres under aseptiske forhold.

Gonasi Set skal kun rekonstitueres med oppløsningsvæsken som medfølger i pakken.

Utfør arbeidet på en ren overflate, og vask hendene før du rekonstituerer oppløsningen.

Legg klar følgende på den rene overflaten:

- to spritservietter av bomull (medfølger ikke)
- ett hetteglass med Gonasi Set -pulver
- én oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte
- én lang kanyle for rekonstitueringen og den intramuskulære injeksjonen
- én kort kanyle for den subkutane injeksjonen

Rekonstituering av injeksjonsoppløsningen

Klargjør injeksjonsoppløsningen:

Ta hetten av den ferdigfylte sprøyten, sett rekonstitueringskanylen (den lange kanylen) på sprøyten, og sjekk at kanylen sitter godt.

Pass på at kanylen sitter som den skal for å unngå at oppløsningen lekker ut. Hvis oppløsningen lekker, prøv å vri kanylen litt for å feste den bedre.

1. Ta den fargede plastkopp av hetteglasset med Gonasi Set-pulveret, og desinfiser gummien på hetten med en spritserviett av bomull.
2. Ta sprøyten, og injiser sakte oppløsningsvæsken inn i hetteglass med pulver, gjennom gummipropen.
3. IKKE RIST HETTEGLASSET. Rull det forsiktig mellom hendene til pulveret er fullstendig oppløst. Pass på at det ikke dannes skum.
4. Når pulveret er oppløst (dette skjer som regel med en gang), trekker du sakte oppløsningen opp i sprøyten.
 - Snu hetteglasset opp ned mens kanylen fortsatt er i.
 - Sørg for at tuppen på kanylen er i væsken.
 - Trekk stampelet forsiktig tilbake for å trekke opp all oppløsning i sprøyten.

- Sjekk at den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.

Klargjøring av høyere doser

- For å få en høyere dose på 10 000 IE, kan du bruke to hetteglass med pulver. På slutten av trinn 4 trekker du opp det rekonstituerte innholdet fra det første hetteglasset i sprøyten, og injiserer det sakte i et andre hetteglass med pulver. Gjenta trinn 2 til 4 for det andre hetteglasset.
- Hvis du bruker flere hetteglass med pulver, blir mengden humant koriongonadotropin i 1 ml rekonstituert oppløsning som følger:

Gonasi Set 5000 IE pulver og oppløsningsvæske for injeksjonsoppløsning	
Antall hetteglass	Total mengde humant koriongonadotropin i 1 ml oppløsning
1	5000 IE
2	10 000 IE

Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Kast alt brukt utstyr.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (når injeksjonen er ferdig, skal alle kanyler og tomme sprøyter kastes i egnet beholder).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 19-13133

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. okt 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

29.01.2025