

 27. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gonasi Set, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

**▼** Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

31823

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gonasi Set

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med pulver indeholder:

Højoprenset humant choriongonadotropin 5.000 IE, fremstillet af human urin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver i hætteglas: hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver

Solvens i fyldt injektionssprøjte (0,9 % natriumchlorid): klar og farveløs opløsning

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til fremkaldelse af ægløsning og induktion af luteinisering efter stimulering af follikelvækst hos anovulatoriske eller oligoovulatoriske kvinder.

Til assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro*-befrugtning: fremkaldelse af afsluttende follikulær modning og luteinisering efter stimulering af follikelvækst.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør kun indledes af en læge med erfaring i behandling af infertilitet.

*Dosering*

Anovulatoriske eller oligoovulatoriske kvinder: Et hætteglas (5.000 IE) eller to hætteglas (10.000 IE) af Gonasi Set administreres 24 til 48 timer efter optimal stimulering af follikulær vækst er opnået. Patienten anbefales at have coitus samme dag og dagen efter injektionen med Gonasi Set.

Ved assisteret reproduktionsteknologi såsom in vitro-fertilisering (IVF): Et hætteglas (5.000 IE) eller to hætteglas (10.000 IE) af Gonasi Set administreres 24 til 48 timer efter den sidste administration af et FSH- eller hMG-præparat, dvs. når optimal stimulering af follikulær vækst er opnået.

*Pædiatrisk population*

Dette produkt er ikke beregnet til anvendelse til børn.

Administration

Efter rekonstituering af pulveret med solvensen skal den endelige opløsning straks administreres ved intramuskulær eller subkutan injektion. Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Ukontrolleret, ikke-gonadal endokrinopati (f.eks. lidelser i skjoldbruskkirtel, binyrer eller hypofysen).

Tumorer i bryst, livmoder eller æggestokke.

Abnorm (ikke-menstruel) vaginal blødning af ukendt ætiologi.

Gonasi Set bør ikke anvendes, hvis det ikke er muligt at opnå en effektiv respons, f.eks. i tilfælde af primært ovariesvigt.

Misdannelser af kønsorganerne, der er uforenelige med graviditet.

Fibroide tumorer i livmoderen, der er uforenelige med graviditet.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Interferens med serum- eller urintestning

Gonasi Set kan påvirke den immunologiske bestemmelse af serum- eller urinbaseret hCG op til ti dage efter injektion og kan medføre en falsk positiv graviditetstest.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, både generaliserede og lokale; anafylaksi og angioødem er blevet rapporteret. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, skal behandlingen med Gonasi Set seponeres, og der skal undersøges for andre mulige årsager til hændelsen (se pkt. 4.3).

Ektopisk graviditet

Infertile kvinder, der behandles med assisteret reproduktionsteknologi (ART), har en øget risiko for ektopisk graviditet. Det er derfor vigtigt tidligt i forløbet at bestemme ved hjælp af ultralydsscanning, at en graviditet er intrauterin. Forud for behandling af patienter for utilstrækkelig endogen stimulering af gonaderne, skal der foretages en undersøgelse med henblik på at udelukke anatomiske abnormiteter i kønsorganerne eller ikke-gonadale endokrinopatier (for eksempel lidelser i skjoldbruskkirtel eller binyrer, diabetes). Primært ovariesvigt bør udelukkes ved bestemmelse af gonadotropinniveauer.

Flerfoldsgraviditeter, flerfoldsfødsler og abort

Ved graviditeter efter induceret ægløsning med gonadotrope præparater er der en øget risiko for abort og flerfoldsgraviditeter. Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for ugunstigt udfald for moder og foster. Forældrene bør informeres om den mulige risiko for flerfoldsgraviditeter før påbegyndelse af behandlingen.

Medfødte misdannelser

Forekomsten af medfødte misdannelser efter assisteret reproduktionsteknologi (ART) menes at være højere end efter spontan undfangelse. Dette menes at skyldes faktorer, der bidrager til infertilitet (for eksempel moderens alder, sædkarakteristika) og en øget forekomst af flerfoldsgraviditeter.

Vaskulære komplikationer

Tromboemboliske hændelser, både i forbindelse med eller uden ovarielt hyperstimulations­syndrom (OHSS), er rapporteret efter behandling med gonadotropiner, herunder Gonasi Set. Intravaskulær trombose, som kan opstå i vener eller arterier, kan give nedsat blodgennemstrømning til vitale organer og ekstremiteter. Kvinder med generelt anerkendte risikofaktorer for trombose, såsom en personlig eller familiær anamnese, svær fedme eller trombofili, kan have en øget risiko for venøse eller arterielle tromboemboliske hændelser under eller efter behandling med gonadotropiner. Hos disse kvinder bør fordelene ved IVF-behandling afvejes mod risikoen. Det skal dog bemærkes, at en graviditet i sig selv medfører en øget risiko for trombose.

Benigne og maligne neoplasmer

Der er rapporteret om både benigne og maligne neoplasmer i ovarier og andre forplantningsorganer hos kvinder, som har gennemgået behandlingsregimer med adskillige lægemidler i forbindelse med fertilitetsbehandling. Virkningen af gonadotropiner på udviklingen af benigne og maligne neoplasmer hos infertile kvinder er endnu ikke klarlagt.

Lægeundersøgelser

En graviditetstest kan give et falsk positivt resultat i op til 10 dage efter administration af Gonasi Set.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

OHSS er en lidelse, der adskiller sig fra ukompliceret forstørrelse af ovarierne. De kliniske tegn og symptomer på let eller moderat OHSS er abdominalsmerter, kvalme, diarre, let til moderat forstørrelse af ovarierne samt ovariecyster. Svær OHSS kan være livstruende. Kliniske tegn og symptomer på svært OHSS er store ovariecyster, akutte abdominal­smerter, ascites, pleuraeffusion, hydrothorax, dyspnø, oliguri, hæmatologiske abnormiteter og vægtøgning. I sjældne tilfælde kan der opstå venøs eller arteriel tromboemboli i forbindelse med OHSS. Midlertidige unormale resultater af leverfunktionstest, der tyder på nedsat leverfunktion med eller uden morfologiske ændringer i leverbiopsien, er også rapporteret i forbindelse med OHSS.

OHSS kan forårsages af administration af humant choriongonadotropin (hCG) og af graviditet (endogent hCG). Tidligt OHSS opstår normalt inden for 10 dage efter hCG-administration og kan være forbundet med for højt ovarierespons på gonadotropin­stimulation. Sent OHSS opstår senere end 10 dage efter hCG-administration som følge af hormonelle ændringer i forbindelse med graviditet. På grund af risikoen for at udvikle OHSS skal patienterne følges i mindst 2 uger efter hCG-administration.

Kvinder med kendte risikofaktorer for højt ovarierespons kan være særligt tilbøjelige til at udvikle OHSS under eller efter behandling med Gonasi Set. Tæt observation for tidlige tegn og symptomer på OHSS anbefales hos kvinder i den første ovariestimulationscyklus, for hvem risikofaktorer kun er delvist kendte.

For at nedbringe risikoen for OHSS skal der foretages vurderinger ved ultralydsscanning af den follikulære udvikling før behandling og efterfølgende med regelmæssige intervaller under behandlingen. Samtidig bestemmelse af østradiol i serum kan være nyttig. Der er en øget risiko for OHSS ved ART, hvis man observerer 18 eller flere follikler på 11 mm i diameter eller derover. Ved 30 eller flere follikler i alt tilrådes det at stoppe administrationen af hCG.

Det er vigtigt at overholde det anbefalede dosis- og behandlingsregime for Gonasi Set og overvåge ovarieresponsen nøje for at nedbringe risikoen for OHSS. Hvis der udvikles OHSS, bør relevant standardbehandling af OHSS implementeres og følges.

Ovarietorsion

Ovarietorsion er blevet rapporteret efter behandling med gonadotropiner, herunder Gonasi Set. Ovarietorsion kan være relateret til andre tilstande, som for eksempel OHSS, graviditet, tidligere operation i abdomen, ovarietorsion i anamnesen og tidligere eller eksisterende ovariecyster. Skader på ovarierne forårsaget af den nedsatte blodforsyning kan begrænses ved tidlig diagnosticering og omgående detorsion.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Yderligere oplysninger

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. rekonstitueret opløsning, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Gonasi Set. Dog er der ikke blevet rapporteret om klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler.

hCG kan krydsreagere i radioimmunoanalysen af gonadotropiner, navnlig luteiniserende hormon. Læger bør gøre laboratoriet opmærksom på patienter, der behandles med hCG, hvis der ønskes gonadotropinniveauer.

En graviditetstest kan give et falsk positivt resultat i op til 10 dage efter administration af Gonasi Set.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen indikation for brug af Gonasi Set under graviditet. Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af Gonasi Set til gravide. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Amning

Gonasi Set er ikke indiceret under amning. Der foreligger ingen data om udskillelse af humant choriongonadotropin i brystmælk.

Fertilitet

Gonasi Set er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner** Ikke mærkning.

Ikke mærkning.

Gonasi Set påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Gonasi Set kan forårsage reaktioner på injektionsstedet. Disse er normalt milde og forbigående. Den mest alvorlige bivirkning er ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS), som i de fleste tilfælde kan håndteres med succes, hvis det straks diagnosticeres og behandles (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne er anført herunder med hyppigheder i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed. De hyppigste reaktioner er angivet først ved hjælp af følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (≤1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Immunsystemet

Almindelig Lokaliseret overfølsomhedsreaktion

Sjælden Generaliseret udslæt eller feber, generel overfølsomhedsreaktion, anafylaktisk reaktion

Mave-tarm-kanalen

Almindelig Mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré

Ikke almindelig Ascites

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig Blå mærker, smerter, rødme, hævelse og kløe på injektionsstedet, ødem

Ikke almindelig Træthed

Nervesystemet

Almindelig Hovedpine

Psykiske forstyrrelser

Almindelig Humørsvingninger

Ikke almindelig Uro

Det reproduktive system og mammae

Almindelig Mildt eller moderat OHSS, smertefulde bryster, ovariecyster

Ikke almindelig Svært OHSS

Sjælden Ruptur af ovariecyste

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig Pleuraeffusion associeret med svært OHSS

Hud og subkutane væv

Sjælden Angioødem

Undersøgelser

Ikke almindelig Vægtøgning forbundet med svært OHSS

Vaskulære sygdomme

Sjælden Tromboemboli associeret med OHSS

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/meld-en-bivirkning/)

**4.9 Overdosering**

Toksiciteten af humant choriongonadotropt hormon er meget lav. En for høj dosis kan dog føre til hyperstimulering af ovarierne (se OHSS, pkt. 4.4).

Håndtering:

I tilfælde af overdosering skal kvinder evalueres af en kliniker for symptomer, der tyder på OHSS (se pkt. 4.4). Kvinder med mild eller moderat OHSS kan kræve overvågning af væskeinput og -output. Paracentese af ascitesvæske kan være nødvendig. Hos kvinder med svært OHSS bør væskeinput og -output monitoreres. Endvidere skal tromboprofylakse med heparin med lav molekylvægt (LMWH) overvejes. Hæmatokrit er en nyttig indikator for graden af intravaskulær volumenudtømning. Vitale parametre skal monitoreres, og hospitalsindlæggelse bør overvejes for kvinder, der ikke er i stand til at opnå tilfredsstillende smertekontrol eller opretholde tilstrækkeligt væskeindtag på grund af kvalme, eller som har kritisk OHSS.

**4.10 Udlevering**

NBS – kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i gynækologi/obstetrik

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA01.

Gonasi Set er et præparat af højoprenset humant choriongonadotropin opnået fra urin af gravide kvinder.

Gonasi Set stimulerer steroidogenese i gonaderne, en biologisk effekt svarende til LH (luteiniserende hormon). Gonasi Set fremmer produktionen af østrogener og progesteron efter ægløsning.

I et komparativ klinisk studie med deltagelse af 147 infertile kvinder i alderen 18-39 år med BMI mellem 18 og 30 kg/m2, basalt FSH <10 mIE/ml, regelmæssige menstruations­cyklusser og begge æggestokke til stede, som undergik kontrolleret ovariestimulation med en standardmæssig lang GnRH-agonistprotokol, var administration af en dosis på 10.000 IE af Gonasi Set lige så effektiv som 250 μg rekombinant hCG til induktion af afsluttende follikulær modning og tidlig luteinisering. Antallet af aspirerede oocytter var ikke ringere ved anvendelse af HP-hCG i sammenligning med r-hCG: det gennemsnitlige antal var 13,3 (6,8) i HP-hCG-gruppen og 12,5 (5,8) i r-hCG-gruppen (p = 0,49) ved 95 % CI (-1,34; 2,77).

hCG er af human oprindelse. Derfor forventes ingen antistofdannelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber af Gonasi Set efter subkutan administration viser stor interindividuel variation. Efter en enkelt subkutan injektion på 10.000 IE nås det maksimale serumniveau af hCG ca. 16 timer efter injektionen. hCG-peakkoncentrationer (Cmax) nåede 338 ±100 IE/l med en AUC0-t på 22.989 ± 4.802 IExh/l. Herefter falder serumniveauet med en halveringstid på ca. 37 timer. Udskillelse af hCG efter administration er overvejende renal.

Der er ikke blevet udført farmakokinetiske studier af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført prækliniske studier med Gonasi Set.

Der findes ingen andre prækliniske data af relevans for den ordinerende læge end dem, der allerede er nævnt i andre af produktresumeets punkter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hjælpestoffer i:

Hætteglas med pulver: lactosemonohydrat

Fyldt injektionssprøjte med solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må Gonasi Set ikke blandes med andre lægemidler. Dette er navnlig vigtigt ved lægemidler, der stimulerer ægløsning (for eksempel hMG), eller som indeholder kortison, navnlig i høje doser.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter rekonstitution skal produktet anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte med solvens i den originale pakning for at beskytte lægemidlet mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Én enkeltpakning indeholder:

Plastbakke inklusive pulver i hætteglas (glas af type I), forseglet med gummilukning holdt på plads af en afrivningskapsel.

1 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte (glas af type I), 1 lang kanyle til rekonstitution og intramuskulær injektion og 1 kort kanyle til subkutan injektion.

Flerstykspakning med 10 plastbakker, som beskrevet ovenover.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen skal tilberedes umiddelbart inden den injiceres.

Hver hætteglas er kun til engangsbrug. Lægemidlet skal rekonstitueres under aseptiske forhold.

Gonasi Set må kun rekonstitueres med den solvens, der følger med i pakningen.

Brug en ren overflade, og vask hænder, før opløsningen rekonstitueres.

Placer alle de følgende genstande på den rene overflade:

* 2 spritservietter (medfølger ikke i pakningen)
* 1 hætteglas indeholdende Gonasi Set pulver
* 1 fyldt injektionssprøjte med solvens
* 1 lang kanyle til rekonstitution og intramuskulær injektion
* 1 kort kanyle til subkutan injektion.

Rekonstitution af injektionsvæsken

Forberedelse af opløsningen til injektion:

Fjern kun hætten fra den fyldte injektionssprøjte. Sæt kanylen til rekonstituering (den lange kanyle) på sprøjten, og kontrollér at kanylen er sat korrekt på sprøjten for at undgå lækage af opløsningen.

Hvis opløsningen løber ud, skal du prøve at sætte kanylen bedre fast ved at dreje den let.

1. Fjern den farvede plastiklåg-overtrækskapsel fra hætteglasset med Gonasi Set-pulver, og desinficer gummiområdet på hætten med en spritserviet.
2. Tag sprøjten, og sprøjt langsomt solvensen ned i hætteglasset med pulver gennem gummiproppen.
3. Rul hætteglasset forsigtigt mellem hænderne **UDEN AT OMRYSTE DET**, indtil pulveret er helt opløst. Sørg for at undgå, at der dannes skum i hætteglasset.
4. Når pulveret er opløst (hvilket normalt sker straks), trækkes opløsningen langsomt op i sprøjten.
* Lad kanylen blive siddende i hætteglasset, og vend det på hovedet.
* Sørg for, at kanylespidsen befinder sig under væskeniveauet.
* Træk forsigtigt stemplet tilbage for at trække opløsningen op i sprøjten.
* Kontrollér, at den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs.

Forberedelse af højere doser

* En højere dosis på 10.000 IE kan opnås ved at bruge to hætteglas med pulver. Ved afslutningen af trin 4 herover trækkes det rekonstituerede indhold i det første hætteglas op i sprøjten og sprøjtes derefter langsomt ind i det andet hætteglas med pulver. Gentag trin 2-4 for det andet hætteglas.
* Hvis der anvendes flere hætteglas med pulver, vil mængden af humant choriongonadotropin indeholdt i 1 ml rekonstitueret opløsning være som følger:

|  |
| --- |
| **Gonasi Set 5.000 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  |
| Antal anvendte hætteglas | Samlet mængde humant choriongonadotropin i 1 ml opløsning |
| 1 | 5.000 IE |
| 2 | 10.000 IE |

Opløsningen skal være klar og farveløs.

Bortskaf alle brugte genstande.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer (når injektionen er afsluttet, skal alle kanyler og tomme sprøjter bortskaffes i en passende beholder).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

IBSA Farmaceutici Italia s.r.l.

Via Martiri di Cefalonia, 2

26900 Lodi

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63540

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. december 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. januar 2025