

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gonasi 5000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon met poeder bevat:  
Humaan choriongonadotrofine 5000 IE, bereid uit menselijke urine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.  
Poeder in injectieflacon: wit tot bijna wit gevriesdroogd poeder.

Oplosmiddel in voorgevulde spuit (natriumchloride 0,9%): heldere, kleurloze oplossing.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Bij vrouwen met anovulatie of oligo-ovulatie: inductie van de ovulatie en luteïnisatie na stimulatie van de follikelgroei.

Bij kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) zoals in-vitrofertilisatie: inductie van de laatste fase van de follikelrijping en de luteïnisatie na stimulatie van de follikelgroei.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen worden gestart door een arts met ervaring in het behandelen van infertiliteit.

##### Dosering

Vrouwen met anovulatie of oligo-ovulatie: 1 injectieflacon (5000 IE) of 2 injectieflacons (10.000 IE) van Gonasi, toegediend 24 tot 48 uur nadat optimale stimulatie van de follikelgroei is bereikt. De patiënt wordt aangeraden geslachtsgemeenschap te hebben op de dag van en de

dag na de injectie met Gonasi.

Bij kunstmatige voortplantingstechnieken zoals in-vitrofertilisatie (IVF): 1 injectieflacon (5000 IE) of 2 injectieflacons (10.000 IE) van Gonasi, toegediend 24 tot 48 uur na de laatste toediening van een FSH- of hMG-preparaat, d.w.z. wanneer optimale stimulatie van de follikelgroei is bereikt.

#### *Pediatrische patiënten*

Dit product is niet bedoeld voor pediatrisch gebruik.

#### Wijze van toediening

Na reconstitutie van het poeder met het oplosmiddel dient de bereide oplossing onmiddellijk te worden toegediend via een intramusculaire of subcutane injectie. Gooi eventueel overgebleven oplossing weg.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).
- Niet onder controle gebrachte, niet-gonadale endocrinopathieën (bijv. stoornissen van de schildklier, bijnieren of hypofyse).
- Mamma-, uterus- of ovariumtumoren.
- Abnormale (niet-menstruele) vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Gonasi mag niet worden gebruikt wanneer geen effectieve respons kan worden verkregen, zoals bij primaire ovariële insufficiëntie.
- Malformaties van de voortplantingsorganen die zwangerschap onmogelijk maken.
- Uterusmyomen die zwangerschap onmogelijk maken.

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

#### Verstoring van tests in serum of urine

Tot 10 dagen na toediening kan Gonasi de immunologische bepaling van hCG in serum of urine beïnvloeden, wat kan leiden tot een valspositieve zwangerschapstest.

#### Overgevoeligheidsreacties:

Overgevoeligheidsreacties, zowel gegeneraliseerd als lokaal, anafylaxie en angio-oedeem zijn gemeld. Bij vermoeden van een overgevoeligheidsreactie moet de behandeling met Gonasi worden gestopt en moeten andere mogelijke oorzaken voor deze reactie worden onderzocht (zie rubriek 4.3).

#### Ectopische zwangerschap:

Bij onvruchtbare vrouwen die behandeld worden met kunstmatige voortplantingstechnieken, komen ectopische zwangerschappen vaker voor. Het is daarom belangrijk in een vroeg stadium middels echografie vast te stellen of de vrucht zich in de uterus bevindt. Alvorens patiënten te behandelen voor inadequate endogene stimulatie van de gonaden dient een onderzoek te worden uitgevoerd ter uitsluiting van anatomische afwijkingen van de genitaliën of niet-gonadale endocrinopathieën (bijv. schildklier- of bijnieraandoeningen, diabetes). Primaire ovariële insufficiëntie moet worden uitgesloten door bepaling van de gonadotrofinespiegels.

Meerlingzwangerschap en -geboorte en miskramen:

Bij een zwangerschap die optreedt na inductie van de ovulatie met gonadotrofinepreparaten, bestaat een verhoogd risico op miskramen en meerlingen. Meerlingzwangerschappen, vooral die van meer dan twee, brengen een verhoogd risico met zich mee op negatieve maternale en perinatale uitkomsten. Ouders dienen voor de start van de behandeling te worden geïnformeerd over de mogelijke risico's van een meerlingzwangerschap.

Congenitale misvormingen:

De incidentie van aangeboren misvormingen na kunstmatige voortplantingstechnieken kan iets hoger zijn dan na spontane concepties. Dit komt vermoedelijk door factoren die bijdragen aan infertiliteit (bijv. leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en een hogere incidentie van meerlingzwangerschappen.

Vasculaire complicaties:

Trombo-embolische voorvallen, zowel in relatie met het ovariëlehyperstimulatiesyndroom (OHSS) als los daarvan, zijn gemeld na behandeling met gonadotrofinen, waaronder Gonasi. Intravasculaire trombose die kan ontstaan in veneuze of arteriële vaten, kan resulteren in een verminderde bloedstroom naar vitale organen of de extremiteiten. Vrouwen met een algemeen erkende risicofactor voor trombose, zoals een eerdere trombose of positieve familieanamnese, ernstige obesitas of trombofilie, kunnen gedurende of na behandeling met gonadotrofinen een verhoogd risico hebben op veneuze of arteriële trombo-embolische voorvallen. Bij deze vrouwen moeten de voordelen van IVF worden afgewogen tegen de risico's. Wel dient hierbij te worden opgemerkt dat zwangerschap op zichzelf ook een verhoogd risico op trombose geeft.

Benigne en maligne neoplasma's:

Er zijn neoplasma's van de ovaria en andere voortplantingsorganen gemeld, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere behandelingschema's voor onvruchtbaarheid hebben ondergaan. Het effect van gonadotrofinen op de ontwikkeling van benigne en maligne neoplasma's bij onvruchtbare vrouwen is nog niet vastgelegd.

Medische onderzoeken:

Tot 10 dagen na toediening van Gonasi kan een zwangerschapstest een valspositief resultaat geven.

Ovariëlehyperstimulatiesyndroom (OHSS):

OHSS is een medische aandoening die verschilt van ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische tekenen en symptomen van licht en matig OHSS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige vergroting van de ovaria en ovariumcysten. Ernstig OHSS kan levensbedreigend zijn. Klinische tekenen en symptomen van ernstig OHSS zijn grote ovariumcysten, acute buikpijn, ascites, pleura-effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan OHSS gepaard gaan met veneuze of arteriële trombo-embolie. Voorbijgaande afwijkingen in leverfunctietests, die lijken te wijzen op een verminderde leverfunctie, met of zonder morfologische veranderingen in leverbiopten, zijn ook gemeld in relatie met OHSS.

OHSS kan worden veroorzaakt door het toedienen van humaan choriongonadotrofine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Vroeg OHSS treedt gewoonlijk binnen 10 dagen na hCG-toediening op en kan gepaard gaan met een excessieve reactie van de ovaria op de gonadotrofinestimulatie. Laat OHSS treedt meer dan 10 dagen na hCG-toediening op als gevolg van de hormonale veranderingen door zwangerschap. Vanwege het risico op het ontwikkelen van OHSS moeten patiënten gedurende minimaal 2 weken na de hCG-toediening

gecontroleerd worden.

Vrouwen met bekende risicofactoren voor een hoge ovariumrespons kunnen extra gevoelig zijn voor de ontwikkeling van OHSS tijdens of na de behandeling met Gonasi. Voor vrouwen die hun eerste cyclus van ovariumstimulatie krijgen en voor wie de risicofactoren slechts beperkt bekend zijn, wordt grondige observatie op vroege tekenen en symptomen van OHSS aanbevolen.

Om het risico op OHSS te verkleinen dient voorafgaand aan en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografische beoordeling van de follikelontwikkeling plaats te vinden. De gelijktijdige bepaling van oestradiolserumspiegels kan ook nuttig zijn. Bij kunstmatige voortplantingstechnieken bestaat er een verhoogd risico op OHSS bij 18 of meer follikels met een diameter van  $\geq 11$  mm. Wanneer er in totaal  $\geq 30$  follikels zijn, wordt geadviseerd de hCG-toediening te onderbreken.

Opvolging van de aanbevolen dosering en het behandelingschema van Gonasi en nauwe controle van de ovariumrespons zijn belangrijk om het risico op OHSS te beperken. Als OHSS zich voordoet, moet de juiste standaardbehandeling van OHSS worden ingezet en gevolgd.

#### Ovariumtorsie:

Ovariumtorsie is gemeld na behandeling met gonadotrofinen waaronder Gonasi. Ovariumtorsie kan gerelateerd zijn aan andere omstandigheden zoals OHSS, zwangerschap, eerdere buikchirurgie, anamnese van ovariumtorsie en eerdere of bestaande ovariumcysten. Beschadiging van het ovarium als gevolg van verminderde bloedtoevoer kan worden beperkt door vroege diagnose en onmiddellijke detorsie.

#### Traceerbaarheid

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

#### Aanvullende informatie:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per gereconstitueerde dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

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

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met Gonasi, maar er zijn geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen gemeld.

hCG kan een kruisreactie veroorzaken bij radio-immunoassay van gonadotrofinen, met name luteïniserend hormoon. Als de gonadotrofinenspiegel moet worden bepaald, dient de arts het laboratorium te laten weten dat de patiënt met hCG wordt behandeld

Tot 10 dagen na toediening van Gonasi kan een zwangerschapstest een valspositief resultaat geven.

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

#### Zwangerschap

Er is geen indicatie voor het gebruik van Gonasi tijdens de zwangerschap. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap. Het risico voor mensen is onbekend.

#### Borstvoeding

Gonasi is niet geïndiceerd tijdens de borstvoeding. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van humaan choriongonadotrofine in de moedermelk.

#### Vruchtbaarheid

Gonasi is geïndiceerd voor gebruik bij infertiliteit (zie rubriek 4.1).

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

Gonasi heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Gonasi kan reacties op de injectieplaats veroorzaken, die meestal licht en van tijdelijke aard zijn. De ernstigste bijwerking is het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS), dat in de meeste gevallen succesvol kan worden behandeld, mits vroeg herkend en er tijdig gestart is met de behandeling (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen staan hieronder opgenoemd gerangschikt op frequentie en systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA.

Binnen elke systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen gerangschikt (met de meest voorkomende reacties als eerste) in de volgende frequentie categorieën:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Immuunsysteemaandoeningen

|        |   |
|--------|---|
| Vaak   | Lokale overgevoeligheidsreactie   |
| Zelden | Gegeneraliseerde huiduitslag of koorts, algemene overgevoeligheidsreactie, anafylactische reactie |

#### Maagdarmstelselaandoeningen

|      |  |
|------|--|
| Vaak | Buikpijn, misselijkheid, braken en diarree |
| Soms | Ascites                                    |

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

|      |  |
|------|--|
| Vaak | Blauwe plek, pijn, roodheid, zwelling en jeuk op de injectieplaats, oedeem |
| Soms | Vermoeidheid   |

#### Zenuwstelselaandoeningen

|      |           |
|------|-----------|
| Vaak | Hoofdpijn |
|------|-----------|

#### Psychische stoornissen



voortplantingssysteem, gonadotrofinen.

ATC-code: G03GA01

Gonasi is een preparaat van humaan choriongonadotrofine verkregen uit de urine van zwangere vrouwen.

Choriongonadotrofine stimuleert de steroïdogenese in de gonaden, een biologisch effect dat vergelijkbaar is met dat van LH (luteïniserend hormoon). Choriongonadotrofine bevordert de productie van oestrogeen en progesteron na de ovulatie.

In een vergelijkend klinisch onderzoek, waarin 147 onvruchtbare vrouwen waren opgenomen in de leeftijd van 18-39 jaar, met een BMI tussen de 18 en 30 kg/m<sup>2</sup>, basaal FSH < 10 mIE/ml en een regelmatige menstruatiecyclus, die hun beide ovaria nog hadden en die gecontroleerde ovariumstimulatie met een GnRH-agonist volgens het lange standaardprotocol ondergingen, was de toediening van een dosis van 10.000 IE van Choriongonadotrofine even effectief als 250 µg recombinant-hCG voor de inductie van de laatste fase van follikelrijping en vroege luteïnisatie. Bij gebruik van HP-hCG was het aantal ge oogste eicellen niet inferieur ten opzichte van r-hCG: het gemiddelde aantal was 13,3 (6,8) in de HP-hCG-groep en 12,5 (5,8) in de r-hCG-groep (p = 0,49) met 95%-BI = -1,34; 2,77.

hCG is van menselijke oorsprong en er wordt dan ook geen vorming van antilichamen verwacht.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van Gonasi na een subcutane dosis vertoont grote interpersoonlijke variabiliteit. Na een eenmalige subcutane injectie van 10.000 IE wordt de maximale hCG-serumspiegel bereikt na ongeveer 16 uur postinjectie. De hCG-piekconcentraties (C<sub>max</sub>) liepen op tot 338 ± 100 IE/l met een AUC<sub>0-t</sub> van 22.989 ± 4802 IE×u/l. Daarna daalde de serumspiegel met een halfwaardetijd van ongeveer 37 uur. Na toediening wordt hCG hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden.

Er werden geen onderzoeken naar de farmacokinetiek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

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

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met Gonasi.

Er zijn geen voor de voorschrijver relevante preklinische gegevens die iets toevoegen aan de informatie die reeds in de overige rubrieken van de SPC is opgenomen.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hulpstoffen in het:

Poeder in de injectieflacon: lactosemonohydraat

Oplosmiddel in de voorgevulde spuit: natriumchloride, water voor injecties.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Dit geldt vooral voor geneesmiddelen die de ovulatie stimuleren (bijv. hMG) of die cortison bevatten, met name in hoge doseringen.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na reconstitutie moet het product direct worden gebruikt.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon en het oplosmiddel in de voorgevulde spuit bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

1 verpakking bevat:

Poeder in een injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een rubberen stop die op zijn plaats wordt gehouden door een flip-offdop.

1 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I-glas), 1 lange naald voor de reconstitutie en de intramusculaire injectie en 1 dunnere naald voor de subcutane injectie.

Multiverpakking van 2 dozen met 5 injectieflacon + 5 voorgevulde spuit met oplosmiddel, zoals hierboven beschreven.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

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

De oplossing dient vlak voor de injectie te worden bereid.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het geneesmiddel moet onder aseptische omstandigheden worden gereconstitueerd.

Gonasi mag uitsluitend worden gereconstitueerd met het oplosmiddel dat in de verpakking wordt meegeleverd.

Gebruik een schoon werkblad en was voor het reconstitueren van de oplossing uw handen.

Zet op het schone werkblad de volgende artikelen klaar:

- 2 alcoholdoekjes (niet meegeleverd)
- 1 injectieflacon met Gonasi-poeder
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
- 1 lange naald voor de reconstitutie en de intramusculaire injectie
- 1 korte naald voor de subcutane injectie



Reconstitutie van de oplossing voor injectie

De oplossing voor injectie bereiden:

Haal alleen het dopje van de voorgevulde spuit, plaats de lange naald (voor de reconstitutie) op de spuit en controleer of de naald correct is bevestigd, om lekkage van de oplossing te voorkomen.

Probeer in geval van lekken de naald beter vast te maken door er iets aan te draaien.

1. Verwijder de gekleurde plastic dop van de injectieflacon met Gonasi en desinfecteer de bovenkant van de rubberen stop met een alcoholdoekje.

2. Neem de spuit en injecteer het oplosmiddel langzaam door de rubberen stop in de injectieflacon met poeder.

3. **NIET SCHUDDEN**. Rol de injectieflacon zachtjes tussen de handen heen en weer totdat het poeder compleet is opgelost. Zorg ervoor dat er geen schuim ontstaat.

4. Trek zodra het poeder is opgelost (wat meestal vrijwel direct het geval is) de oplossing langzaam op in de spuit, als volgt:

- Draai met de naald nog in de stop de injectieflacon ondersteboven.
- Zorg ervoor dat de naaldpunt zich onder het vloeistofniveau bevindt.
- Trek zachtjes aan de zuiger om alle vloeistof in de spuit op te trekken.
- Controleer of de gereconstitueerde oplossing helder en kleurloos is.

Bereiding van hogere doses

- Een hogere dosis van 10.000 IE kan worden verkregen door 2 injectieflacons met poeder te gebruiken. Trek aan het eind van stap 4 hierboven de gereconstitueerde inhoud van de eerste injectieflacon in de spuit op en injecteer deze langzaam in een tweede injectieflacon met poeder. Herhaal de stappen 2 t/m 4 voor de tweede injectieflacon.
- Als er meerdere injectieflacons met poeder worden gebruikt, is de hoeveelheid humaan choriongonadotrofine die in 1 ml gereconstitueerde oplossing zit als volgt:

| <b>Gonasi 5000 IE</b><br><b>poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie</b> |  |
|--|--|
| Aantal gebruikte injectieflacons   | Totale hoeveelheid humaan choriongonadotrofine in 1 ml oplossing |
| 1  | 5000 IE  |
| 2  | 10.000 IE  |

De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gooi alle gebruikte artikelen weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd (zodra de injectie klaar is dienen alle naalden en lege spuiten te worden weggegooid in een geschikte container).

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

IBSA Farmaceutici Italia srl  
Via Martiri di Cefalonia, 2  
26900 Lodi - Italië

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

RVG 125838

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 6.6 en 7: 13 oktober 2021