

## VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gonasi Set 5 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää:

Ihmisen koriongonadotropiini 5 000 IU, valmistettu ihmisen virtsasta

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine injektiopullossa: valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe

Liuotin esitäytetyssä ruiskussa (natriumkloridi 9 mg/ml): kirkas ja väritön liuos

### 4 KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Anovulatorisilla tai oligo-ovulatorisilla naisilla ovulaation ja luteinisaation käynnistämiseksi follikkelien kasvun stimulaation jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ART), kuten koeputkihedelmöityksessä: lopullisen follikulaarisen kypsymisen ja luteinisaation indusoimiseksi follikkelien kasvun stimulaation jälkeen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain hedelmättömyyden hoitoon erikoistunut lääkäri.

##### Annostus

Anovulatoriset tai oligo-ovulatoriset naiset: yksi injektiopullo (5 000 IU) tai kaksi injektiopulloa (10 000 IU) Gonasi Set -valmistetta annetaan 24-48 tuntia sen jälkeen, kun follikkelien kasvun optimaalinen stimulaatio on saavutettu. Potilaan tulisi olla yhdynnässä

Gonasi Set -injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ART), kuten koeputkihedelmoityksessä (IVF): yksi injektiopullo (5 000 IU) tai kaksi injektiopulloa (10 000 IU) Gonasi Set -valmistetta annetaan 24-48 tuntia viimeisen FSH- tai hMG-valmisteen antamisen jälkeen, eli kun follikkelien kasvun optimaalinen stimulaatio on saavutettu.

#### *Pediatriset potilaat*

Valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatrisille potilaille.

#### Antotapa

Kun kuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi liuottimella, valmis liuos on annettava välittömästi lihaksensisäisenä tai ihonalaisena injektiona. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Muut kuin suk rauhasista johtuvat hoitamattomat umpieritystoiminnan häiriöt (esim. kilpirauhasen, lisämunuaisen tai aivolisäkkeen toimintahäiriöt).

Aiemmin sairastettu tai nykyinen rinta-, kohtu- tai munasarjasyöpä.

Tuntemattomasta syystä johtuva poikkeava emätinverenvuoto (ei kuukautisvuoto).

Gonasi Set -valmistetta ei pidä käyttää, jos tehokasta hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten primääriin munasarjojen toimintahäiriön yhteydessä.

Lisääntymiselinten epämuodostumat, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi.

Kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Vaikutukset seerumi- tai virtsatesteihin:

Gonasi Set saattaa häiritä seerumin tai virtsan hCG:n immunologista määrittystä enintään kymmenen päivän ajan annon jälkeen, mikä saattaa johtaa väärän positiiviseen raskaustestitulokseen.

#### Yliherkkyysreaktiot:

Sekä yleistyneitä että paikallisia yliherkkyysreaktioita, anafylaksiaa ja angioedeemaa, on raportoitu. Jos epäillään yliherkkyysreaktiota, keskeytä Gonasi Set ja arvioi tapahtuman muut mahdolliset syyt (ks. kohta 4.3).

#### Kohdunulkoinen raskaus:

Hedelmättömillä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (ART), on lisääntynyt kohdunulkoisten raskauksien riski. Siksi on tärkeää varmistaa jo varhaisessa vaiheessa ultraäänitutkimuksella, että raskaus on kohdunsisäinen. Ennen kuin potilaat saavat ovulaation käynnistävää hoitoa, on tehtävä tavanomainen gynekologinen tutkimus ja otettava verikokeet sukupuolielinten anatomisten poikkeavuuksien tai muiden umpieritystoiminnan häiriöiden (esim. kilpirauhasen tai lisämunuaisen toimintahäiriöiden, diabeteksen) poissulkemiseksi. Primääri munasarjojen toimintahäiriö tulee sulkea pois gonadotropiinimäärityksellä.

### Monisikiöraskaus ja keskenmeno:

Raskauksissa, jotka saavat alkunsa gonadotropiineilla käynnistetyn ovulaation jälkeen, on lisääntynyt abortin ja monisikiöraskauden riski. Monisikiöraskauksissa raskauden aikaisten komplikaatioiden ja haitallisten perinataalisten tulosten riski on suurentunut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia. Vanhemmille on kerrottava monisikiöraskauksien mahdollisista riskeistä ennen hoidon aloittamista.

### Synnynnäiset epämuodostumat:

Synnynnäisten epämuodostumien ilmaantuvuus avusteisen lisääntymisen jälkeen voi olla suurempi kuin spontaanien hedelmöitymisten jälkeen. Tämän ajatellaan johtuvan hedelmättömyyteen vaikuttavista tekijöistä (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja lisääntyneestä monisikiöraskauksien ilmaantuvuudesta.

### Verisuonikomplikaatiot:

Sekä munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) yhteydessä että erikseen esiintyneitä tromboembolisia tapahtumia on raportoitu gonadotropiinihoidon, mukaan lukien Gonasi Set -valmisteen käytön, jälkeen. Suonensisäinen tromboosi, joka voi saada alkunsa joko laskimoista tai valtimoista, voi heikentää elintärkeiden sisäelinten tai raajojen verenkiertoa. Naisilla, joilla on yleisesti tunnustettuja tromboosin riskitekijöitä, kuten oma tai perheen sairaushistoria, vaikea lihavuus tai trombofili, saattaa olla suurempi laskimo- tai valtimotromboembolisten tapahtumien riski gonadotropiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Näillä naisilla IVF-hoidon hyötyjä on punnittava riskeihin nähden. On kuitenkin huomattava, että raskaus itsessään aiheuttaa myös lisääntyneen tromboosiriskin.

### Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet:

Naisilla, joita on hoidettu lääkkeillä useita hoitjaksoja hedelmättömyyden vuoksi, on raportoitu sekä hyvän- että pahanlaatuisia kasvaimia munasarjoissa ja muissa sukuelimissä. Gonadotropiinien vaikutusta hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymiseen hedelmättömillä naisilla ei ole vielä varmistettu.

### Tutkimukset ja näytteenotto:

Raskaustesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen enintään kymmenen päivän ajan Gonasi Set -valmisteen antamisen jälkeen.

### Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS):

OHSS on lääketieteellinen tila, joka eroaa komplisoitumattomasta munasarjojen suurenemisesta. Lievän ja keskivaikean OHSS:n kliinisiä merkkejä ja oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, lievä tai kohtalainen munasarjojen suureneminen ja munasarjakystat. Vaikea OHSS voi olla hengenvaarallinen. Vaikean OHSS:n kliinisiä merkkejä ja oireita ovat suuret munasarjakystat, akuutti vatsakipu, nesteen kertyminen vatsaonteloon (askites), keuhkopussin nestepurkaumat, nesteen kertyminen keuhkopussinonteloon, hengenahdistus, vähentynyt virtsaneritys, hematologiset muutokset ja painonnousu. Joissakin harvinaisissa tapauksissa OHSS:n yhteydessä voi esiintyä laskimoiden tai valtimoiden tromboembolioita. OHSS:n yhteydessä on myös raportoitu ohimeneviä maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, jotka viittaavat maksan toimintahäiriöön, johon joko liittyy maksabiopsialla todennettavia morfologisia muutoksia tai ei.

Ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antaminen ja raskaus (endogeeninen hCG) voivat aiheuttaa OHSS:n. Varhainen OHSS ilmaantuu yleensä 10 vuorokauden kuluessa hCG:n antamisesta, ja syynä voi olla munasarjojen liiallinen vaste gonadotropiinistimulaatioon.

Myöhäinen OHSS ilmaantuu yli 10 vuorokauden kuluttua hCG-annoksesta raskauteen liittyvien hormonaalisten muutosten seurauksena. OHSS-riskin vuoksi potilaiden tilaa on seurattava vähintään kahden viikon ajan hCG:n antamisen jälkeen.

Naiset, joilla on voimakkaan munasarjavasteen tunnettuja riskitekijöitä, saattavat olla erityisen alttiita OHSS:n kehittymiselle Gonasi Set -hoidon aikana tai sen jälkeen. Munasarjojen ensimmäisen stimulaatiosyklin aikana, jolloin riskitekijät tunnetaan vasta osittain, naisen tilaa on seurattava tarkoin munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän varhaisten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

OHSS:n riskin vähentämiseksi follikkelien kehitystä on arvioitava ultraäänitutkimuksella ennen hoitoa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Samanaikaisesta seerumin estradiolipitoisuuksien määrittämisestä saattaa myös olla hyötyä. OHSS:n riski on lisääntynyt avusteisissa lisääntymismenetelemissä (ART), jos halkaisijaltaan vähintään 11 mm:n suuruisia munarakkuloita on 18 tai enemmän. Jos follikkeleita on kaikkiaan 30 tai enemmän, on suositeltavaa keskeyttää hCG:n antaminen.

Suosittelun Gonasi Set -annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen ja huolellinen munasarjavasteen seuranta on tärkeää OHSS-riskin pienentämiseksi. Jos OHSS kehittyy, on käynnistettävä asianmukainen hoito OHSS:n standardia hoitokäytäntöä noudattaen.

#### Munasarjan kiertymä:

Munasarjan kiertymää on raportoitu gonadotropiinihoidon, mukaan lukien Gonasi Set -valmisteen käytön, jälkeen. Munasarjan kiertymä saattaa liittyä muihin tiloihin, kuten OHSS:ään, raskauteen, aikaisempaan vatsa-alueen leikkaukseen, aikaisempaan munasarjan kiertymään ja aikaisempiin tai nykyisiin munasarjakystoihin. Varhainen diagnoosi ja kiertymän korjaus välittömästi voi rajoittaa huonontuneen verenkierron aiheuttamaa vauriota munasarjoille.

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Lisätietoja:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per käyttövalmiiksi saatettu liuos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Eryisiä yhteisvaikutustutkimuksia Gonasi Set -valmisteen kanssa ei ole tehty. Kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteyhteisvaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu.

HCG voi ristireagoida gonadotropiinien, erityisesti luteinisoivan hormonin immunologisessa (RIA) määrittäyksessä. Lääkäreiden tulisi ilmoittaa laboratoriolle hCG-potilaista, jos gonadotropiinipitoisuuksia vaaditaan määritettäväksi.

Raskaustesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen enintään 10 päivän ajan Gonasi Set -valmisteen antamisen jälkeen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Gonasi Set -valmisteen käytölle raskauden aikana ei ole käyttöaihetta. Kliinisiä tietoja

altistuneista raskauksista ei ole saatavilla. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

#### Imetys

Gonasi Set on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana. Ihmisen koriongonadotropiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa.

#### Hedelmällisyys

Gonasi Set on tarkoitettu hedelmättömyyden hoitoon (ks. kohta 4.1).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Gonasi Set -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Gonasi Set saattaa aiheuttaa pistoskohdan reaktioita, jotka ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Vakavin haittavaikutus on munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS), jota voidaan useimmissa tapauksissa hoitaa onnistuneesti, jos se tunnistetaan ja hoidetaan nopeasti (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA:n yleisyys- ja elinjärjestelmäluokkien mukaan.

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan yleisimmästä alkaen seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### Immuunijärjestelmä

Yleinen	Paikallinen yliherkkyysoireyhtymä
Harvinainen	Yleistynyt ihottuma tai kuume, yleinen yliherkkyysoireyhtymä, anafylaktinen reaktio

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli
Melko harvinainen	Nesteen kertyminen vatsaonteloon (askites)

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen	Mustelmat, kipu, punoitus, turvotus ja kutina pistoskohdassa, ödeema
---------	--

Melko harvinainen	Väsymys
-------------------	---------

#### Hermosto

Yleinen	Päänsärky
---------	-----------

#### Psyykkiset häiriöt

Yleinen	Mielialan muutokset
---------	---------------------

Melko harvinainen Hermostuneisuus

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen Lievä tai kohtalainen OHSS, rintojen kipu, munasarjakystat

Melko harvinainen Vaikea OHSS

Harvinainen Munasarjakystan repeämä

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen Vaikeaan OHSS:ään liittyvä keuhkopussin nestepurkauma

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Harvinainen Angioedeema

#### Tutkimukset

Melko harvinainen Vaikeaan OHSS:ään liittyvä painonousu

#### Verisuonisto

Harvinainen OHSS:ään liittyvä tromboembolia

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Ihmisen koriongonadotrooppisen hormonin toksisuus on hyvin vähäistä. Liian suuri annos saattaa kuitenkin aiheuttaa munasarjojen hyperstimulaatiota (ks. ”OHSS” kohdasta 4.4).

Hoito:

Yliannostustapauksissa lääkärin on tarkkailtava naisia OHSS:ään viittaavien oireiden varalta (ks. kohta 4.4). Naiset, joilla on lievä tai kohtalainen OHSS, saattavat vaatia nesteiden saannin ja virtsantulon seuranta. Parasenteesi vatsaonteloon kertyneen nesteen tyhjentämiseksi voi olla tarpeen. Naisilla, joilla on vaikea OHSS, tulisi myös seurata nesteiden saantia ja virtsantuloa. Tämän lisäksi tulisi harkita tromboprotektaa pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH). Hematokriitti on hyödyllinen mittari veritilavuuden ehtymisen tason osoituksessa. Elintärkeitä parametreja on seurattava ja sairaalahoitoa on harkittava naisille, jotka eivät pysty saavuttamaan tyydyttävää kivun hallintaa tai ylläpitämään riittävää nesteiden saantia pahoinvoinnin vuoksi tai joilla on kriittinen OHSS.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA01

Gonasi Set on ihmisen koriongonadotropiinivalmiste, joka saadaan raskaana olevien naisten virtsasta.

Gonasi Set stimuloi sukupuolirauhasten steroidogeneesiä, ja se on biologiselta vaikutukseltaan samanlainen kuin LH (luteinisoiva hormoni). Gonasi Set edistää estrogeenien ja progesteronin tuotantoa ovulaation jälkeen.

Vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 147 hedelmätöntä naista (ikä 18–39 vuotta, painoindeksi 18–30 kg/m<sup>2</sup>, FSH-pitoisuus < 10 mIU/ml, säännöllinen kuukautiskierto, molemmat munasarjat tallella ja hallittu munasarjojen stimulaatio standardilla pitkävaikutteisella GnRH-agonistilla), 10 000 IU:n annos Gonasi Set -valmistetta oli yhtä tehokas kuin 250 µg rekombinantti-hCG:tä (r-hCG) lopullisen follikulaarisen kypsymisen ja varhaisen luteinisaation indusoimisessa. Kerättyjen munasolujen määrä korkeasti puhdistettua hCG:tä (HP-hCG) käytettäessä oli vähintään samanveroinen (non-inferior) verrattuna r-hCG:hen: keskimääräinen luku oli 13,3 (6,8) HP-hCG-ryhmässä ja 12,5 (5,8) r-hCG-ryhmässä (p = 0,49) 95 %:n luottamusvälillä (-1,34; 2,77).

HCG on ihmisperäistä, joten vasta-aineiden muodostumista ei ole odotettavissa.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Gonasi Set -valmisteen farmakokinetiikka ihonalaisen annon jälkeen osoittaa suurta yksilöiden välistä vaihtelua. Yhden 10 000 IU:n ihonalaisen injektion jälkeen hCG:n maksimipitoisuus seerumissa saavutetaan noin 16 tuntia injektion jälkeen. hCG:n maksimipitoisuus (C<sub>max</sub>) oli 338 ± 100 IU/l ja AUC<sub>0-t</sub>-arvo oli 22 989 ± 4 802 IU x h/l. Sen jälkeen pitoisuus seerumissa laskee puoliintumisajalla noin 37 tuntia. hCG:n erittyminen annon jälkeen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gonasi Set -valmisteella ei ole tehty mitään ei-kliinisiä tutkimuksia.

Sellaista lääkärille merkityksellistä prekliinistä tietoa, jota ei ole jo mainittu valmisteyhteenvedon muissa osioissa, ei ole.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Apuaineet:

Injektiokuiva-ainepullo: laktoosimonohydraatti

Liutin esitäytetyssä ruiskussa: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Tämä on erityisen tärkeää sellaisten lääkkeiden tapauksessa, jotka stimuloivat ovulaatiota (esim. hMG) tai sisältävät kortisonia, etenkin suurina annoksina.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektio-pullo ja esitäytetty liuotinruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 pakkaus sisältää:

Kuiva-aine injektio-pullossa (tyypin I lasia), joka on suljettu kumitulpalla ja kumitulppaa pidetään paikallaan repäisykorkilla.

1 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), 1 pitkä neula käyttökuntoon saattamista ja lihaksensisäistä injektiota varten ja 1 lyhyt neula ihonalaista injektiota varten.

Monipakkaus, joka sisältää 5 injektio-pullon ja 5 esitäytetyn liuotinruiskun sisältäviä pakkauksia 2 kpl yllä kuvatus mukaisesti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Liuos on valmistettava juuri ennen injektiota.

Jokainen injektio-pullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi aseptisissä olosuhteissa.

Gonasi Set on saatettava käyttövalmiiksi ainoastaan pakkauksessa mukana olevalla luottimella.

Käytä puhdasta pintaa ja pese kätesi ennen liuksen käyttökuntoon saattamista.

Aseta kaikki seuraavat välineet puhtaalle pinnalle:

- kaksi alkoholilla kostutettua vanulappua (ei mukana)



- yksi kuiva-ainetta sisältävä Gonasi Set -injektiopullo
- yksi liuotin esitäytetyssä ruiskussa
- yksi pitkä neula käyttökuntoon saattamista ja lihaksensisäistä injeksiota varten
- yksi lyhyt neula ihonalaista injeksiota varten.

### Injektioliuoksen käyttökuntoon saattaminen

Valmista injektioliuos:

Poista korkki esitäytetystä ruiskusta, kiinnitä injektioliuoksen valmistusneula (pitkä neula) ruiskuun ja tarkista, että neula on kiinnitetty kunnolla paikoilleen liuoksen vuotamisen välttämiseksi. Jos liuosta vuotaa, yritä kiinnittää neula paremmin kevyesti kiertämällä.

1. Poista värillinen muovikorkki kuiva-ainetta sisältävästä Gonasi Set -injektiopullosta, ja desinfioi tulpan kumialue alkoholiin kostutetulla vanulapulla.
2. Ota ruisku ja ruiskuta liuotin hitaasti injektiokuiva-ainepulloon kumitulpan läpi.
3. **EI SAA RAVISTAA.** Pyöritä injektiopulloa varovasti käsien välissä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut, varoen vaahdon muodostumista.
4. Kun kuiva-aine on liennut (mikä tapahtuu yleensä välittömästi), vedä liuos hitaasti ruiskuun.
  - Neulan ollessa edelleen paikallaan, käännä injektiopullo ylösalaisin.
  - Varmista, että neulan kärki on nestetason alapuolella.
  - Vedä mäntää varovasti vetääksesi koko liuoksen ruiskuun.
  - Varmista, että käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

### Suurempien annosten valmistus

- Suurempi 10 000 IU:n annos voidaan saavuttaa käyttämällä kahta injektiopulloa. Yllä kuvatun vaiheen 4 lopussa vedä ensimmäisen injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu sisältö ruiskuun ja ruiskuta se hitaasti toiseen injektiokuiva-ainepulloon. Toista vaiheet 2 - 4 toiselle injektiopullolle.
- Jos käytetään useita injektiokuiva-ainepulloja, 1 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää ihmisen koriongonadotropiinia seuraavasti:

<b>Gonasi Set 5 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten</b>	
Käytettyjen injektiopullojen lukumäärä	Ihmisen koriongonadotropiinin kokonaismäärä 1 ml:ssa liuosta
1	5 000 IU
2	10 000 IU

Liuoksen on oltava kirkas ja väritön.

Käytettyjen välineiden hävittäminen:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kun injektio on annettu, kaikki neulat ja tyhjät ruiskut on hävitettävä asianmukaiseen keräysastiaan.

**7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

IBSA Farmaceutici Italia srl

Via Martiri di Cefalonia, 2

26900 Lodi – Italia

**8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.11.2021

# PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gonasi Set 5 000 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller:

Humant koriongonadotropin, 5 000 IE, framställt ur humanurin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver i injektionsflaska: vitt till nästan vitt, frystorkat pulver

Vätska i förfylld spruta (natriumklorid 9 mg/ml): klar och färglös lösning

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

För att utlösa ovulation och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt hos kvinnor med anovulation eller oligoovulation.

I program för assisterad reproduktionsteknologi (ART), såsom *in vitro*-fertilisering: för att inducera slutgiltig follikelmognad och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen får endast sättas in av läkare som har erfarenhet av behandling mot infertilitet.

#### Dosering

Kvinnor med anovulation eller oligo-ovulation: En injektionsflaska (5 000 IE) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set administreras 24-48 timmar efter att optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för injektionen med Gonasi Set samt dagen efter.

I program för assisterad reproduktionsteknologi såsom *in vitro* fertilisering (IVF): En injektionsflaska (5 000 IE) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set administreras 24-48 timmar efter den sista administrationen av ett preparat med FSH- eller hMG, d.v.s. när optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

#### *Pediatrisk population*

Detta läkemedel är inte avsett att användas till pediatrika patienter.

#### Administreringssätt

Ge den färdigberedda lösningen genom intramuskulär eller subkutan injektion, omedelbart efter det att pulvret har beretts med vätskan. Kassera eventuellt överbliven lösning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4)

Okontrollerade icke-gonadala endokrinopatier (t.ex. sköldkörtel-, binjure- eller hypofysrubbningsar).

Tidigare eller pågående bröst-, livmoder- eller äggstockscancer.

Onormal (ej menstruell) blödning från vagina av okänd etiologi.

Gonasi Set ska inte användas när ett effektivt behandlingssvar inte kan erhållas, såsom i fall av primär ovarialsvikt.

Missbildningar i reproduktionsorganen som inte är förenliga med graviditet.

Uterusmyom som inte är förenliga med graviditet.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Påverkan på serum- eller urinprover

Gonasi Set kan påverka bestämningen av hCG i serum eller urin i upp till tio dagar efter det att läkemedlet har administrerats, vilket eventuellt kan leda till falskt positiva svar på graviditetstest.

#### Överkänslighetsreaktioner:

Överkänslighetsreaktioner, både generella och lokala; anafylaxi; och angioödem har rapporterats. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion ska Gonasi Set sättas ut och andra eventuella orsaker till reaktionen utredas (se avsnitt 4.3).

#### Ektopisk graviditet:

Incidensen för ektopisk graviditet är förhöjd hos infertila kvinnor som genomgår assisterad reproduktionsteknik (ART). Ett tidigt ultraljud för att bekräfta att graviditeten är intrauterin är därför viktigt. Innan ovulationsstimulerande behandling påbörjas ska patienten genomgå sedvanlig gynekologisk undersökning för att utesluta anatomiska avvikelser i könsorganen och prov ska tas för att utesluta andra typer av endokrina rubbningar, tex. i sköldkörtel och binjure och diabetes. Primär ovarialsvikt ska uteslutas genom gonadotropinbestämning.

#### Flerbörd och missfall:

I samband med graviditeter som uppkommer efter ovulationsstimulering med gonadotropiner,

föreligger en ökad risk för spontanabort och flerbörd. Flerbörd, särskilt av högre ordning, medför en ökad risk för maternella komplikationer och negativt perinatalet utfall. Föräldrarna måste få information om de potentiella riskerna med flerbörd innan behandlingen inleds.

#### Medfödda missbildningar:

Incidensen för medfödda missbildningar kan vara högre efter assisterad reproduktion än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på faktorer som bidrar till infertilitet, t.ex. moderns ålder och spermiekvalitet, samt ökad förekomst av flerbördsgraviditet.

#### Vaskulära komplikationer:

Tromboemboliska händelser har rapporterats till följd av behandling med gonadotropiner, däribland Gonasi Set, både enskilt och i samband med ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS). Intravaskulära trombosor, som kan ha sitt ursprung i venösa eller arteriella kärl, kan leda till nedsatt blodflöde till vitala organ eller extremiteterna. Kvinnor med allmänt kända riskfaktorer för trombos, såsom egen sjukdomshistoria eller familjemedlemmar med sådan sjukdomshistoria, kraftig övervikt eller trombofili, kan löpa ökad risk för venösa eller arteriella tromboemboliska händelser, under eller efter behandling med gonadotropin. För dessa kvinnor måste fördelarna med IVF-behandling vägas mot riskerna. Det bör dock noteras att en graviditet i sig innebär en ökad risk för trombos.

#### Benigna och maligna tumörer:

Det har förekommit rapporter om tumörer i äggstockarna och andra reproduktiva system, både benigna och maligna, hos kvinnor som har genomgått behandling enligt flera olika läkemedelsregimer mot infertilitet. Effekten av gonadotropiner på utvecklingen av benigna och maligna tumörer hos infertila kvinnor har ännu inte fastställts.

#### Undersökningar och provtagning:

Graviditetstester kan ge ett falskt positivt resultat i upp till tio dagar efter det att Gonasi Set har administrerats.

#### Ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS):

OHSS är ett sjukdomstillstånd som skiljer sig från okomplicerad ovarieell förstoring. Kliniska tecken och symtom på lätt till måttligt OHSS är buksmärta, illamående, diarré, lätt till måttlig förstorade ovarier och förekomst av ovarialcystor. Allvarligt OHSS kan vara livshotande. Kliniska tecken och symtom på allvarligt OHSS är stora ovarialcystor, akut buksmärta, ascites, pleurautgjutning, hydrothorax, dyspné, oliguri, hematologiska avvikelser och viktuppgång. I sällsynta fall kan venös eller arteriell tromboembolism förekomma i samband med OHSS. Även tillfälligt avvikande leverfunktionsvärden som tyder på nedsatt leverfunktion, med eller utan morfologiska förändringar vid leverbiopsi har rapporterats i samband med OHSS.

OHSS kan orsakas av att humant koriongonadotropin (hCG) administrerats samt av graviditet (endogent hCG). Tidig OHSS uppstår vanligtvis inom 10 dagar efter administrering av hCG och kan vara förknippat med en kraftig ovarieell reaktion på gonadotropinstimuleringen. Sen OHSS inträffar mer än 10 dagar efter administreringen av hCG, som en följd av de hormonella förändringarna i samband med graviditet. På grund av risken för OHSS ska patienterna övervakas i minst två veckor efter hCG-administrering.

Kvinnor med kända riskfaktorer för kraftig ovarieell reaktion kan vara särskilt benägna att utveckla OHSS under eller efter behandlingen med Gonasi Set. Det rekommenderas att kvinnor som genomgår sin första cykel med ovarieell stimulering, och vars riskfaktorer endast är delvis kända, hålls under extra noggrann observation med avseende på tidiga tecken och symtom på

OHSS.

För att minska risken med OHSS bör ultraljudsbedömningar av follikelutveckling utföras innan behandling samt med jämna mellanrum under behandling. Det kan även vara av nytta att samtidigt fastställa serumnivåer av estradiol. I samband med ART föreligger en ökad risk för OHSS vid förekomst av 18 folliklar eller fler med en diameter på 11 mm eller mer. Om det totalt finns 30 eller fler folliklar, rekommenderas att administrering av hCG avbryts.

För att minska risken för OHSS är det viktigt att rekommenderad dos och behandlingsregim för Gonasi Set följs och att den ovariella svaret följs upp noggrant. Om OHSS utvecklas ska lämpliga åtgärder vidtas och sedvanliga behandlingsprotokoll för hantering av OHSS följas.

#### Ovarialtorsion:

Ovarialtorsion har rapporterats efter behandling med gonadotropin, inklusive Gonasi Set. Ovarialtorsion kan vara associerat med andra tillstånd, såsom OHSS, graviditet, tidigare bukkirurgi, tidigare anamnes på ovarialtorsion och tidigare eller pågående ovarialcystor. Skador på ovariet på grund av nedsatt blodförsörjning kan begränsas genom tidig diagnos och omedelbar detorsion.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Ytterligare information:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per färdigberedd lösning, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Gonasi Set. Inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats.

HCG kan korsreagera vid radioimmunanalys av gonadotropiner, särskilt luteiniserande hormon. Läkaren måste upplysa laboratoriet om att patienten behandlas med hCG om gonadotropinhalten efterfrågas.

Graviditetstester kan ge falskt positivt resultat i upp till tio dagar efter att Gonasi Set har administrerats.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Gonasi Set är inte indicerat för användning under graviditet. Det finns inga kliniska data om exponering under graviditet. Den potentiella risken för människa är okänd.

#### Amning

Gonasi Set är inte indicerat under amning. Det är inte känt om humant koriongonadotropin utsöndras i mjölk.

#### Fertilitet

Gonasi Set är indicerat vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gonasi Set har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Gonasi Set kan orsaka reaktioner vid injektionsstället, dessa reaktioner är vanligtvis lindriga och övergående. Den allvarligaste biverkningen är ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS), som i de flesta fall kan hanteras framgångsrikt om det upptäcks omgående och behandling sätts in (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna listas nedan i enlighet med de frekvensbenämningar och organsystem som finns i MedDRA-databasen.

Inom varje organklass rangordnas biverkningarna under olika rubriker efter frekvens, med de vanligast förekommande biverkningarna först och med användning av följande standarduttryck:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvensen (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### Immunsystemet

Vanliga	Lokal överkänslighetsreaktion
Sällsynta	Generella utslag eller feber, generell överkänslighetsreaktion, anafylaktisk reaktion

##### Magtarmkanalen

Vanliga	Buksmärta, illamående, kräkningar och diarré
Mindre vanliga	Ascites

##### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga	Blåmärken, smärta, rodnad, svullnad och klåda vid injektionsstället, ödem
---------	---

Mindre vanliga	Trötthet
----------------	----------

##### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga	Huvudvärk
---------	-----------

##### Psykiska störningar

Vanliga	Humörförändringar
Mindre vanliga	Agitation

##### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga	Milt eller måttligt OHSS, bröstsmärta, ovarialcyster
---------	--

Mindre vanliga	Allvarligt OHSS
Sällsynta	Ruptur av ovariecystor
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
Mindre vanliga	Pleuralvätskeutgjutning som är förknippat med ett allvarligt OHSS
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Sällsynta	Angiödem
<u>Undersökningar</u>	
Mindre vanliga	Viktuppgång i samband med allvarligt OHSS
<u>Blodkärl</u>	
Sällsynta	Tromboembolism i samband med OHSS

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Toxiciteten för humant koriongonadotropinhormon är mycket lågt. En för hög dos kan dock leda till överstimulering av äggstockarna (se "OHSS", avsnitt 4.4).

Hantering:

Vid överdosering ska kvinnor utvärderas av läkare med avseende på symtom som tyder på OHSS (se avsnitt 4.4). Hos kvinnor med lindrigt till måttligt OHSS kan vätskeintag och vätskeavgång behöva övervakas. Eventuellt kan det bli nödvändigt med ascitestappning. Vätskeintag och -avgång ska även övervakas hos kvinnor med allvarligt OHSS, vidare ska trombosprofylax med lågmolekylärt heparin (LMH) övervägas. Hematokrit är ett värdefullt riktmärke för graden av intravaskulär volymminskning. För kvinnor som inte lyckas få smärtan under kontroll på ett tillfredsställande sätt eller vars vätskeintag inte är tillräckligt på grund av illamående, eller som drabbats av kritiskt OHSS ska vitalparametrarna övervakas och inläggning på sjukhus övervägas.



## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: könshormoner och modulatorer av könsorgan, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA01

Gonasi Set är ett läkemedel av humant koriongonadotropin, erhållet från urin hos gravida kvinnor.

Gonasi Set stimulerar steroidgenesen i gonaderna, en biologisk effekt som liknar LH (luteiniserande hormon). Gonasi Set främjar östrogen- och progesteronbildningen efter ägglossning.

I en jämförande klinisk studie med 147 infertila kvinnor (18–39 år, BMI mellan 18–30 kg/m<sup>2</sup>, FSH-koncentration <10 mIE/ml, regelbunden menstruationscykel, med båda äggstockarna bevarade och under äggstocksstimulering under kontrollerade former enligt ett GnRH-agonist-protokoll av standardlängd) var en dos på 10 000 IE av Gonasi Set lika effektivt som 250 µg rekombinant hCG vad gällde induktion av slutgiltig follikelmognand och tidig luteinisering. Antalet oocyter som erhöles var inte lägre när HP-hCG användes jämfört med r-hCG: medelantalet var 13,3 (6,8) i gruppen med HP-hCG och 12,5 (5,8) i gruppen med r-hCG (p = 0,49) med KI 95 % (-1,34, 2,77).

HCG är av humant ursprung och därför kan ingen antikroppsbildning förväntas.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Gonasi Set efter subkutan administrering, visar stora inter-individuella variationer. Efter en enskild subkutan injektion på 10 000 IE uppnås den maximala koncentrationen av hCG i serum ungefär 16 timmar efter injiceringen. Den högsta koncentrationen av hCG ( $C_{max}$ ) uppgick till  $338 \pm 100$  IE/l med en AUC<sub>0-t</sub> på  $22\,989 \pm 4\,802$  IE x h/l. Därefter sjönk serumhalten med en halveringstid på cirka 37 timmar. Utsöndringen av administrerat hCG sker framför allt genom njurarna.

Inga farmakokinetiska studier utfördes med patienter som har nedsatt lever- eller njurfunktion.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det har inte genomförts några icke kliniska studier med Gonasi Set.

Det finns inga prekliniska uppgifter med relevans för förskrivande läkare utöver de som redan har tagits med i övriga avsnitt i produktresumén.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämnen i:

Injektionsflaskan med pulver: laktosmonohydrat.

Den förfyllda sprutan med vätska: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Detta är särskilt viktigt när det gäller läkemedel som stimulerar ägglossningen, (t.ex. hMG) eller innehåller kortison, särskilt i höga doser.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Läkemedlet måste användas omedelbart efter rekonstituering.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan och vätskan i den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 set innehåller:

Pulver i en injektionsflaska (typ I glas) som är förseglad med en gummipropp som hålls på plats med en flip-off-kapsyl.

1 ml vätska i en förfylld spruta (typ I glas), 1 lång kanyl för beredningen och för intramuskulär injektion samt 1 kort kanyl för subkutan injektion.

Flerpack som innehåller 2 förpackningar med 5 injektionsflaskor + 5 förfyllda sprutor med vätska enligt ovanstående beskrivning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska beredas strax innan injektionen ska ges.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Läkemedlet måste beredas under aseptiska förhållanden.

Gonasi Set får endast beredas med den vätska som tillhandahålls i förpackningen.

Använd en ren yta och tvätta händerna innan lösningen bereds.

Placera följande artiklar på den rena ytan:

- Två spritsuddar (medföljer ej)
- En injektionsflaska som innehåller Gonasi Set, pulver
- En förfylld spruta med vätska
- En lång kanyl för beredningen och för intramuskulär injektion
- En kort kanyl för subkutan injektion

### Beredning av injektionsvätskan

Göra i ordning injektionsvätskan:

Ta av locket från den förfyllda sprutan och sätt fast beredningskanylen (lång kanyl) på sprutan. Kontrollera att kanylen sitter ordentligt på plats för att undvika läckage. Om lösningen läcker, försök att fixera kanylen genom att försiktigt vrida på den.

1. Ta av den färgade plastkapsylen på injektionsflaskan med Gonasi Setpulver och desinficera gummidelen på proppen med en spritsudd.
2. Ta sprutan och injicera långsamt vätskan i injektionsflaskan med pulver genom gummiproppen.
3. FÅR EJ SKAKAS. Rulla försiktigt injektionsflaskan mellan händerna tills pulvret är helt upplöst. Var noga med att det inte bildas skum.
4. När pulvret är upplöst (vilket i allmänhet inträffar omedelbart), dra långsamt upp lösningen i sprutan.
  - Med kanylen kvar i injektionsflaskan, vänd injektionsflaskan upp och ned.
  - Se till att kanylspetsen hamnar under vätskenivån.
  - Dra försiktigt ut sprutkolven för att dra upp hela lösningen i sprutan.
  - Kontrollera att den beredda lösningen är klar och färglös.

### Beredning av högre doser

- En högre dos på 10 000 IE, kan uppnås genom att använda två injektionsflaskor med pulver. Dra i slutet av steg 4 ovan upp innehållet i den första injektionsflaskan i sprutan, och injicera det sedan försiktigt in i den andra injektionsflaskan med pulver. Upprepa steg 2–4 med den andra injektionsflaskan.
- Om flera injektionsflaskor med pulver används, kommer mängden koriongonadotropin i 1 ml beredd lösning att vara följande:

<b>Gonasi Set 5 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning</b>	
Antal injektionsflaskor som används	Total mängd koriongonadotropin i 1 ml lösning
1	5 000 IE
2	10 000 IE

Lösningen måste vara klar och färglös.

Kassera alla använda artiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. När injektionen är genomförd ska alla kanyler och tomma sprutor kasseras i en lämplig behållare.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

IBSA Farmaceutici Italia srl

Via Martiri di Cefalonia, 2

26900 Lodi - Italia

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<11. DOSIMETRY>

| <11. DOSIMETRY>

<12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS>