

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fyremadel 0,25 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 0,25 mg ganirelix (som acetat) i 0,5 ml vattenlösning. Den aktiva substansen ganirelix (som acetat) (INN) är en syntetisk decapeptid med en hög antagonistisk aktivitet mot naturligt förekommande gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Aminosyror i position 1, 2, 3, 6, 8 och 10 av den naturliga GnRH decapeptiden har substituerats vilket resulterade i N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH med en molekylvikt på 1570,4.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium.

Varje förfylld spruta innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar och färglös vattenlösning med ett pH-värde mellan 4,5 och 5,5 och en osmolalitet mellan 250 till 350 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ganirelix är avsett för prevention av prematura stegringar av luteiniseringshormon (LH) hos kvinnor som genomgår kontrollerad ovariell hyperstimulering (COH) för assisterad befruktning (ART).

I kliniska studier användes ganirelix i kombination med rekombinant humant follikelstimulerande hormon (FSH) eller korifollikotropin alfa, en långverkande follikelstimulerare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ganirelix ska endast förskrivas av en specialist som har erfarenhet inom infertilitetsbehandling.

Dosering

Ganirelix används för att förebygga prematura LH-stegringar hos kvinnor som genomgår COH. Kontrollerad ovariell hyperstimulering med FSH eller korifollikotropin alfa kan starta på dag 2 eller 3 av menstruationen. Ganirelix (0,25 mg) ska injiceras subkutant en gång dagligen med start på dag 5 eller dag 6 av FSH-administreringen eller på dag 5 eller dag 6 av

administreringen av korifollitropin alfa. Startdag av ganirelix-behandling är beroende på det ovariella svaret, dvs antalet och storleken på växande folliklar och/eller mängden cirkulerande estradiol. Starten av ganirelix-behandling kan bli senarelagd om follikeltillväxten uteblir, men den kliniska erfarenheten med ganirelix baseras på att ganirelix insatts på dag 5 eller dag 6 av stimuleringen.

Ganirelix ska inte blandas med FSH men båda preparaten bör administreras vid ungefär samma tidpunkt men inte på samma injektionsställe.

Dosjustering av FSH ska baseras på antalet och storleken på folliklarna snarare än mängden av cirkulerande estradiol (se avsnitt 5.1).

Daglig behandling med ganirelix ska pågå fram till den dag man har tillräckligt antal folliklar av acceptabel storlek. Slutlig mognad av folliklarna kan induceras med administrering av humant koriongonadotropin (hCG).

Tidpunkt för sista injektionen

Beroende på halveringstiden för ganirelix, ska tiden mellan två ganirelix-injektioner och mellan den sista ganirelix-injektionen och hCG-injektionen inte överstiga 30 timmar, eftersom en prematur LH-stegring annars kan uppstå. Därför ska, vid injektion av ganirelix på morgonen, behandlingen med ganirelix pågå under hela behandlingsperioden med gonadotropin inklusive dagen för ovulationsinduktion. Vid injektion av ganirelix på eftermiddagen, ska den sista ganirelix-injektionen ges på eftermiddagen dagen innan ovulationsinduktion.

Ganirelix har visats vara säkert och effektivt hos kvinnor som genomgår flera behandlingscykler.

Behovet av lutealfasstöd i cykler där ganirelix använts har inte studerats. I de kliniska studierna gavs lutealfasstöd enligt studiecentrets rutiner eller enligt studieprotokollet.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av ganirelix till personer med nedsatt njurfunktion eftersom dessa personer var exkluderade i kliniska studier. Därför är användning av ganirelix kontraindicerat hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av ganirelix till personer med nedsatt leverfunktion eftersom dessa personer var exkluderade i kliniska studier. Därför är användning av ganirelix kontraindicerat hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av ganirelix för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Ganirelix ska ges subkutant, helst i låret. Injektionsstället bör varieras för att undvika lipoatrofi. Patienten eller hennes partner kan ge injektioner av ganirelix själva under förutsättning att de har fått adekvat träning och har tillgång till rådgivning från experter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) eller någon annan GnRH analog.
- Måttligt eller allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion.
- Graviditet eller amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Speciell försiktighet ska iakttagas hos kvinnor med tecken eller symtom på aktivt allergiskt tillstånd. Vid uppföljning efter godkännandet har fall av överkänslighetsreaktioner (både generaliserade och lokala) rapporterats med ganirelix, så tidigt som efter den första dosen. Dessa händelser har inkluderat anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock), angioödem och urtikaria (se avsnitt 4.8). Om en överkänslighetsreaktion misstänks ska behandlingen med ganirelix avbrytas och lämplig behandling sättas in. Eftersom erfarenhet saknas rekommenderas inte ganirelix till kvinnor med allvarliga allergier.

Latexallergi

Nålskyddet innehåller latex (torrt naturgummi) som kommer i kontakt med nålen vilket kan orsaka allergiska reaktioner (se avsnitt 6.5).

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan uppträda under eller efter ovariestimulering. OHSS måste anses vara en inbyggd risk vid gonadotropinstimulering. OHSS ska behandlas symtomatiskt, med t ex vila, intravenös infusion av elektrolyt- eller kolloidlösning och heparin.

Ektopisk graviditet

Eftersom kvinnor som behandlas för infertilitet, speciellt *in vitro*-fertilisering (IVF), ofta har missbildningar i äggledarna kan risken för ektopisk graviditet vara ökad. Ett tidigt ultraljud är därför viktigt för att bekräfta att graviditeten är intrauterin.

Medfödda missbildningar

Incidensen av medfödda missbildningar efter ART (Assisted Reproductive Technologies) kan vara högre än vid spontan befruktning. Detta antas bero på avvikelser hos paret (såsom moderns ålder, spermiernas karaktär) och en ökad incidens av flera foster. I kliniska studier där fler än 1000 nyfödda studerats, har det visat sig att incidensen av medfödda missbildningar hos barn födda efter COH-behandling med ganirelix är jämförbar med vad som rapporterats efter COH-behandling med en GnRH agonist.

Kvinnor som väger mindre än 50 kg eller mer än 90 kg

Säkerheten och effekten av ganirelix har inte fastställts hos kvinnor som väger mindre än 50 kg eller mer än 90 kg (se också avsnitt 5.1 och 5.2).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eventuella interaktioner mellan ganirelix och ofta använda läkemedel, inklusive histaminfrisättande läkemedel, kan inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ganirelix saknas.

Hos djur resulterade exponering av ganirelix vid tiden för implantationen i resorption av foster (se avsnitt 5.3). Relevansen av dessa uppgifter för människa är okänd.

Amning

Det är inte känt om ganirelix passerar över i bröstmjolk.

Användning av ganirelix är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Ganirelix används vid behandling av kvinnor som genomgår kontrollerad ovariell hyperstimulering i program för assisterad befruktning. Ganirelix används för att förhindra prematura LH-stegringar som annars kan förekomma hos dessa kvinnor under stimuleringen av ovarierna.

För dosering och administreringssätt se avsnitt 4.2.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Tabellen nedan visar alla biverkningar som uppkommit hos kvinnor som i kliniska studier behandlats med ganirelix i kombination med rekombinant FSH för ovariell stimulering. Biverkningarna med ganirelix i kombination med korifollitropin alfa för ovariell stimulering förväntas vara likvärdiga.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna indelas efter organsystem och frekvens enligt MedDRA-systemet: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Frekvensen av överkänslighetsreaktioner (mycket sällsynta, $< 1/10\,000$) har härletts från uppföljning efter godkännandet.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (med utslag, svullnad i ansiktet, dyspné, anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock), angioödem och urtikaria) ¹ Försämring av ett befintligt eksem ²
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mindre vanliga	Huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga	Illamående
<i>Allmänna symtom och/eller</i>	Mycket vanliga	Lokal hudreaktion vid

symtom vid administreringsstället		injektionsstället (framför allt rodnad, med eller utan svullnad) ³
	Mindre vanliga	Sjukdomskänsla

¹ Fall har rapporterats, så tidigt som efter den första dosen bland patienter som administrerats ganirelix.

² Har rapporterats hos en patient efter första ganirelix-dosen.

³ I de kliniska studierna var incidensen, rapporterad av patienterna en timme efter injektionen, av måttlig till svår lokal hudreaktion vid minst ett tillfälle per behandlingscykel, 12 % hos patienter som behandlats med ganirelix och 25 % hos patienter som behandlats subkutant med en GnRH-agonist.

De lokala reaktionerna försvinner normalt inom 4 timmar efter administreringen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Andra rapporterade biverkningar är relaterade till den kontrollerade ovariella hyperstimuleringen ART, i synnerhet bäckensmärt, svullen buk, OHSS (se även avsnitt 4.4), ektopisk graviditet och missfall.

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 Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Överdoser hos människa kan leda till en förlängd effektduration.

Inga data på akut toxicitet för ganirelix hos människa finns tillgängliga. Kliniska studier med subkutan administrering av ganirelix i singeldoser på upp till 12 mg visade inga systemiska biverkningar. I akuta toxicitetsstudier på råttor och apa observerades icke-specifika toxiska symptom såsom hypotension och bradykardi enbart efter intravenös administrering av ganirelix med doser över 1 respektive 3 mg/kg.

Vid överdos ska ganirelix (tillfälligt) sättas ut.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys och hypotalamushormoner samt analoger, antgonadotropinfrisättande hormon, ATC-kod: H01 CC01.

Verkningsmekanism

Ganirelix är en GnRH-antagonist, som modulerar hypotalamus-hypofysaxeln genom att kompetitivt binda till GnRH-receptorer i hypofysen. Som ett resultat erhålls en snabb, kraftig och reversibel hämning av endogena gonadotropiner, utan den initiala stimulering som induceras av GnRH-agonister. Efter administrering av multipla doser på 0,25 mg ganirelix till friska frivilliga kvinnor var serumkoncentrationerna av LH, FSH och E2 maximalt minskade med 74 %, 32 % och 25 % vid 4, 16 respektive 16 timmar efter injektionen. Hormonnivåerna i serum återgick till värdena innan behandlingen två dagar efter den sista injektionen.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter som genomgår kontrollerad ovariell stimulering var mediandurationen av ganirelix-behandlingen 5 dagar. Under ganirelix-behandling var medelincidensen av LH-stegringar (>10 IE/l) vid samtidig progesteronökning (>1 ng/ml) 0,3 - 1,2 % jämfört med 0,8 % vid behandling med GnRHagonister. Det fanns en tendens till en ökad incidens av LH- och progesteronstegringar hos kvinnor med högre kroppsvikt (> 80 kg), men ingen effekt på det kliniska resultatet observerades. Emellertid kan en effekt inte uteslutas med tanke på det låga antalet behandlade patienter hittills.

Om man får ett högt ovariellt svar, antingen på grund av hög exponering av gonadotropiner i tidig follikelfas eller som ett resultat av hög ovariell svarsbenägenhet, kan tidiga LH-stegringar förekomma innan stimuleringsdag 6. Genom att påbörja ganirelix-behandling dag 5 kan man förhindra dessa tidiga LH-stegringar utan att det kliniska resultatet påverkas.

Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade studier med ganirelix i kombination med FSH, med ett långt protokoll med GnRH-agonist som referens, resulterade ganirelix-regimen i snabbare follikeltillväxt under de första dagarna av stimulering men den slutliga kohorten av växande folliklar var mindre och producerade i medeltal mindre estradiol. Detta annorlunda mönster för follikeltillväxt gör att justeringar av FSH-dosen snarare ska baseras på antal och storlek av växande folliklar än nivån av cirkulerande estradiol. Liknande jämförande studier med korifollitropin alfa i kombination med antingen en GnRH-antagonist eller med ett långt protokoll med agonist, har inte utförts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar efter multipla subkutana doseringar av ganirelix (en injektion dagligen) liknar de som man ser efter en enstaka subkutan dos. Vid upprepad dosering med 0,25 mg/dag uppnås steady-state-nivåer på cirka 0,6 ng/ml inom 2 till 3 dagar.

Farmakokinetiska analyser indikerar ett motsatt samband mellan kroppsvikt och serumkoncentrationer av ganirelix.

Absorption

Efter en enstaka subkutan administrering av 0,25 mg, stiger plasmanivåerna av ganirelix snabbt och når maximal nivå (C_{max}) på cirka 15 ng/ml inom 1 till 2 timmar (t_{max}). Biotillgängligheten för ganirelix efter subkutan administrering är cirka 91 %.

Metabolism

Den dominerande cirkulerande komponenten i plasma är ganirelix. Ganirelix är också den huvudsakliga komponenten som återfinns i urin. Feces innehåller endast metaboliter. Metaboliterna är små peptidfragment som bildats genom enzymatisk hydrolys av ganirelix vid specifika sekvenser. Metabolitprofilen för ganirelix hos människa liknar den som man funnit hos djur.

Eliminering

Halveringstiden för elimineringen ($t_{1/2}$) är cirka 13 timmar och clearance är cirka 2,4 l/timme. Utsöndringen sker via feces (cirka 75 %) och urinen (cirka 22 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionsstudier som utförts med ganirelix i doser om 0,1 till 10 µg/kg/dag subkutant till råtta och 0,1 till 50 µg/kg/dag subkutant till kanin visade en ökad förekomst av resorption av foster i de högsta dosgrupperna. Inga teratogena effekter observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra (E260);
Mannitol (E421);
Vatten för injektionsvätskor.
pH kan ha justerats med natriumhydroxid och ättiksyra.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda sprutor tillverkade av färglöst typ I-glas innehållande 0,5 ml steril, färdig att använda, vattenlösning försluten med grå kolvpropp av gummi och kolvstång av polypropen. Injektionsnål (27 G) fäst vid cylindern och försedd med ett grått nålskydd av elastomer och ett styvt nålskydd av polypropen. Varje förfylld spruta har en medföljande nål, försluten med ett nålskydd av latex (torrt naturgummi) som kommer i kontakt med nålen.

Tillhandahålls i kartonger om 1 eller 5 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera sprutan före användning. Använd bara sprutor med klar, partikelfri lösning och från oskadd förpackning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48033

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-05-30

Datum för den senaste förnyelsen: 2018-04-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-04-22