

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ganirelix Orifarm 0,25 mg/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää ganireliksiasetaattia vastaten 0,25 mg ganireliksiä 0,5 ml:ssä vesiliuosta. Vaikuttava aine ganireliksi (asetaattina) (INN) on synteettinen dekaeptidi, jolla on voimakas luonnollista gonadotropiinin vapauttajahormonia (GnRH) estävä vaikutus. Luonnollisen GnRH-dekaeptidin kohdissa 1, 2, 3, 6, 8 ja 10 olevat aminohapot on korvattu, jolloin on saatu N-Ac-D-Nal(2)¹,D-pCIPhe²D-Pal(3)³,DhArg(Et2)⁶,L-hArg(Et2)⁸,D-Ala¹⁰]-GnRH, jonka molekyylipaino on 1570,3.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Natriumia.

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää <1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas ja väritön vesiliuos, jonka pH on 4,5-5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ganireliksiä on tarkoitettu superovulaatiohoitoa (COH) saavien naisten ennenaikaisten luteinisoivan hormonin (LH) pitoisuushuippujen ehkäisemiseen keinoalkuisissa lisääntymismenetelmissä (ART).

Kliinisissä tutkimuksissa ganireliksiä käytettiin yhdessä ihmisen rekombinantti follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) tai pitkävaikutteisen follikkeliä stimuloivan aineen, korifollitropiini alfan, kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ganireliksiä tulisi käyttää vain hedelmättömyyshoitoihin perehtyneen lääkärin määräyksellä.

Annostus

Ganireliksiä käytetään superovulaatiohoitoa saavien naisten ennenaikaisten LH-huippujen estämiseen. Superovulaatiohoito FSH:lla tai korifollitropiini alfalla voidaan aloittaa kuukautiskierron 2. tai 3. päivänä. Ganireliksiä (0,25 mg) annetaan ruiskeena ihon alle kerran päivässä alkaen 5. tai 6. FSH-hoitopäivänä tai 5. tai 6. päivänä korifollitropiini alfan antamisesta. Ganireliksin aloituspäivä riippuu munasarjavasteesta, toisin sanoen kasvavien munarakkuloiden määrästä ja koosta ja/tai kiertävästä estradiolin määrästä. Ganireliksi-hoidon aloittamista voidaan lykätä, jos munarakkuloiden kasvua ei tapahdu, vaikkakin kliininen kokemus perustuu ganireliksi annon aloittamiseen stimulaation 5. tai 6. päivänä.

Ganireliksiä ei pidä sekoittaa FSH kanssa, mutta molempien valmisteiden anto tulee tapahtua suunnilleen samanaikaisesti, mutta ei samaan paikkaan.

FSH-annoksen säädön tulee perustua kasvavien munarakkuloiden määrään ja kokoon eikä veressä kiertävän estradiolin määrään (ks. kohta 5.1).

Päivittäistä ganireliksi-hoitoa jatketaan siihen saakka, kunnes sopivan kokoisia munarakkuloita on riittävästi. Munarakkuloiden lopullisen kypsymisen voi indusoida antamalla istukkagonadotropiinia (hCG).

Viimeisen injektion ajankohta

Ganireliksin puoliintumisaikasta johtuen kahden ganireliksi-injektion antoväli ja viimeisen ganireliksin-injektion ja hCG-injektion antamisen välinen aika ei saa ylittää 30 tuntia, muuten ennenaikainen LH-huippu on mahdollinen. Siksi pistettäessä ganireliksi aamuisin ganireliksi-hoitoa tulisi jatkaa koko gonadotropiinihoidon ajan, mukaan lukien ovulaation käynnistyspäivä. Pistettäessä ganireliksi iltpäivisin viimeinen ganireliksi-injektio tulisi antaa ovulaation käynnistystä edeltävänä päivänä.

Ganireliksi on osoittautunut turvalliseksi ja tehokkaaksi naisille, jotka saavat useita hoitosyklejä.

Luteaalivaiheen tukemista kierroissa, joissa käytetään ganireliksiä, ei ole tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa luteaalivaiheen tukea annettiin tutkimuskeskusten käytännön tai tutkimussuunnitelman mukaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ganireliksin käytöstä ei ole kokemusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavista, koska heitä ei otettu kliinisiin tutkimuksiin. Siksi ganireliksin käyttö on vasta-aiheista kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Ganireliksin käytöstä ei ole kokemusta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, koska heitä ei otettu kliinisiin tutkimuksiin. Siksi ganireliksin käyttö on vasta-aiheista kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ganireliksi-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Ganireliksi annetaan ihon alle, mieluiten reiteen. Lipoatrofian estämiseksi injektiokohtaa tulee vaihdella. Injektion voi antaa potilas itse tai hänen kumppaninsa, edellyttäen että heitä on asianmukaisesti neuvottu ja että he voivat tarvittaessa konsultoida asiantuntijaa. Esitäytetyssä ruiskussa saattaa näkyä ilmakuplia. Tämä on odotettavissa eikä ilmakuplia tarvitse poistaa.

Katso ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen antoa kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys gonadotropiinien vapauttajahormonille (GnRH) tai sen johdoksille.
- Kohtalainen tai vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.
- Raskaus tai imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa naisia, joilla on aktiivisen allergisen tilan merkkejä ja oireita. Yliherkkyysreaktioita (sekä yleistyneitä että paikallisia) on raportoitu ganireliksi jo ensimmäisen annoksen yhteydessä lääkkeen markkinoillaolon aikana tehdyssä seurannassa. Näihin tapahtumiin ovat kuuluneet anafylaksia (mukaan lukien anafylaktinen sokki), angioedeema ja urtikaria

(ks. kohta 4.8). Epäiltäessä yliherkkyysoireita on ganireliksi käyttö keskeytettävä ja annettava asianmukaista hoitoa. ganireliksi-hoitoa ei suositella vaikeissa allergisissa tiloissa, koska kliinistä kokemusta ei ole.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Munasarjojen stimulaation aikana tai sen jälkeen voi ilmaantua munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS). Tätä on pidettävä gonadotropiinistimulaatioon liittyvänä riskinä. OHSS tulee hoitaa oireenmukaisesti eli esimerkiksi levolla tai suonen sisäisellä elektrolyyttiliuos-, kolloidi- tai hepariini-infusiolla.

Kohdunulkoinen raskaus

Koska lapsettomuushoitoa, erityisesti koeputkihedelmöityshoitoa (IVF), saavilla naisilla on usein munanjohdinten poikkeavuutta, kohdunulkoisen raskauden ilmaantuvuus voi lisääntyä. Siksi on tärkeää varmistaa ultraäänellä varhaisessa vaiheessa, että raskaus on kohdunsisäinen.

Synnynnäiset epämuodostumat

Avusteiset hedelmöitysmenettelyt saattavat lisätä synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyttä verrattuna luonnolliseen hedelmöitykseen. Tämän on ajateltu johtuvan vanhemmista riippuvista tekijöistä (esim. äidin ikä, sperman laatu) ja lisääntyneestä monisikiöraskauksien esiintymisestä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin yli 1000 vastasyntyntä, on osoitettu, että vastasyntyneen synnynnäisten epämuodostumien esiintymisen riski ganireliksilla toteutetun superovulaatiohoidon jälkeen on verrattavissa GnRH-agonisteilla toteutetun superovulaatiohoidon jälkeen raportoituun epämuodostumariskiin.

Alle 50 kg tai yli 90 kg painavat naiset

Ganireliksin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 50 kg tai yli 90 kg painaville naisille ei ole osoitettu (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteisvaikutusten mahdollisuutta yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien histamiinia vapauttavat lääkevalmisteet, ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja ganireliksin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon. Eläimille ganireliksille altistuminen munasolun kiinnittymisen aikoihin aiheutti alkioiden surkastumisen (katso kohta 5.3). Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ganireliksi äidinmaitoon.

Ganireliksia ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana (katso kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Ganireliksia käytetään superovulaatiohoitoa saaville naisille keinoalkuisissa lisääntymismenetelmissä. Ganireliksia käytetään ehkäisemään ennen aikaisten luteinisoivan hormonin (LH) pitoisuushuippuja, joita voi muuten ilmetä näille naisille munasarjojen stimulaation aikana.

Annostus ja antotapa, ks. kohta 4.2.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi ganireliksia saaneilla naisilla kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin rFSH:ta munasarjojen stimulaatioon. Ganireliksin haittavaikutusten odotetaan olevan samanlaisia käytettäessä korifollitropiini alfaa munasarjojen stimulaatioon.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmän mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Yliherkkyysoireiden yleisyys (hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$) on päätelty lääkkeen markkinoillaolon aikana tehdystä seurannasta.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Hyvin harvinainen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihottuma, kasvojen turvotus, dyspnea, anafylaksia (myös anafylaktinen sokki), angioedeema ja urtikaria) ¹ Pahentunut ekseema ²
<i>Hermosto</i>	Melko harvinainen	Päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Melko harvinainen	Pahoinvointi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Paikallinen ihoreaktio injektio kohdassa (pääasiassa punoitusta, johon voi liittyä turvotusta) ³
	Melko harvinainen	Huonovointisuus

- 1 Tapauksia on raportoitu jo ensimmäisen annoksen jälkeen ganireliksia -valmistetta saaneilla potilailla.
- 2 Raportoitu yhdellä potilaalla ensimmäisen ganireliksia -annoksen jälkeen.
- 3 Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden raportoima kohtalainen tai vaikea paikallinen ihoreaktio esiintyi tunnin kuluttua injektion annosta ainakin kerran yhtä hoitosykliä kohti 12 %:lla ganireliksia -hoitoa saaneista potilaista ja 25 %:lla GnRH-agonistia ihon alle saaneista potilaista. Paikalliset reaktiot häviävät yleensä 4 tunnin kuluessa lääkkeen annosta.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Muut raportoidut haittavaikutukset, erityisesti lantiokipu, vatsan alueen laajentuminen, OHSS (ks. kohta 4.4), kohdunulkoinen raskaus ja keskenmeno, liittyvät ART:n yhteydessä annettavaan superovulaatiohoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus saattaa aiheuttaa ihmiselle pitkittyneen vasteen.

Käytettävissä ei ole tietoja ganireliksin akuutista toksisuudesta ihmiselle. Kliinissä tutkimuksissa, joissa ganireliksia annettiin ihon alle enintään 12 mg, ei todettu systeemisiä haittavaikutuksia. Rotilla ja apinoilla tehdyissä akuutin toksisuuden tutkimuksissa todettiin epäspesifejä myrkytysoireita, kuten hypotensio ja bradykardia, vasta laskimonsisäisillä ganireliksiannoksilla, jotka ylittivät 1 mg/kg rotilla ja 3 mg/kg apinoilla.

Yliannostuksen yhteydessä ganireliksi-hoito tulisi (väliaikaisesti) keskeyttää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, gonadotropiinia vapauttavien hormonien estäjät, ATC-koodi: H01CC01.

Vaikutusmekanismi

Ganireliksi on GnRH-antagonisti, joka muuttaa hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakselin toimintaa sitoutumalla kompetitiivisesti aivolisäkkeen GnRH-reseptoreihin. Tästä seuraa endogeenisten gonadotropiinien vapautumisen nopea, voimakas ja reversiibeli estyminen. Estoon ei liity alkuvaiheen stimulaatiota, joka tapahtuu GnRH-agonisteja käytettäessä. Toistuvan 0,25 mg ganireliksi annon jälkeen vapaaehtoisten naisten seerumin LH, FSH ja E₂ pitoisuudet alenivat enimmillään 74 %, 32 % ja 25 % vastaavasti 4, 16 ja 16 tunnin kuluttua injektioista. Seerumin hormonitasot palautuivat viimeisen pistoksen jälkeen hoitoa edeltävälle tasolle kahden vuorokauden kuluessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Munasarjojen stimulaatiohoidossa olleet potilaat saivat ganireliksi-hoitoa keskimäärin 5 päivän ajan. Ganireliksi-hoidon aikana LH-huippujen (>10 IU/l) esiintyvyys, johon liittyi progesteronin samanaikaista nousua (>1 ng/ml), oli 0,3 - 1,2 %, kun taas GnRH-agonistihoidon aikana vastaava luku oli 0,8 %. Painavammilla (>80 kg) naisilla oli taipumusta lisääntyneeseen LH- ja progesteronipitoisuuden nousuun, mutta vaikutusta hoitotulokseen ei havaittu. Toistaiseksi hoidetun pienen potilasmäärän perusteella vaikutusta ei kuitenkaan voida sulkea pois. Voimakkaan munasarjavasteen sattuessa, johtuen joko korkeasta altistuksesta gonadotropiineille varhaisessa follikulaarivaiheessa tai voimakkaasta munasarjavasteisuudesta, ennenaikaisia LH-huippuja voi esiintyä aikaisemmin kuin 6. stimulaatiopäivänä. Ganireliksi-hoidon aloitus 5. päivänä voi estää nämä ennenaikaiset LH-huiput vaikuttamatta kliiniseen vasteeseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin ganireliksin kanssa FSH:ta ja vertailuna pitkää GnRH-agonistihoitokaavaa, saavutettiin ganireliksi-hoidolla nopeampi munarakkuloiden kasvu ensimmäisinä stimulaation jälkeisinä päivinä. Sen sijaan lopullinen kasvavien munarakkuloiden määrä oli pienempi ja ne tuottivat keskimäärin vähemmän estradiolia. Tästä munarakkuloiden kasvun erilaisuudesta johtuen FSH:n annosta tulee säätää kasvavien follikkelien lukumäärän ja koon, pikemmin kuin kiertävän estradiolin määrän perusteella. Vastaavanlaisia vertailevia tutkimuksia ei ole tehty korifollitropiini alfalla käyttäen sitä yhdessä joko GnRH-antagonistin kanssa tai pitkässä agonistihoitokaavassa.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettiset parametrit ganireliksin toistuvan ihonalaisen annon jälkeen (injektio kerran päivässä) ovat samanlaiset kuin ihonalaisen kerta-annon jälkeiset arvot. Toistuvalla 0,25 mg/vrk annolla vakaan tilan pitoisuus noin 0,6 ng/ml saavutettiin 2–3 päivässä.

Farmakokineettisessä analyysissä on todettu käänteisesti verrannollinen suhde painon ja seerumin ganireliksi-pitoisuuden välillä.

Imeytyminen

Ihon alle annetun 0,25 mg:n kerta-annoksen jälkeen seerumin ganireliksitaso kohoaa nopeasti, ja huippupitoisuus (C_{max}), noin 15 ng/ml, saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa (t_{max}). Ganireliksin biologinen hyötyosuus ihonalaisen annon jälkeen on noin 91 %.

Biotransformaatio

Tärkein plasmassa kiertävä komponentti on ganireliksi. Ganireliksi on myös pääasiallinen yhdiste virtsassa. Ulosteeissa esiintyy vain metaboliitteja, jotka ovat ganireliksin paikkaspesifisen entsyymaattisen hydrolyysin muodostamia pieniä peptidifragmentteja. Ganireliksin metabolia ihmisessä on samanlainen kuin eläimissä.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 13 tuntia, ja puhdistuma noin 2,4 l/h. Lääke erittyy ulosteeseen (noin 75 %) ja virtsaan (noin 22 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tietojen perusteella ei ilmennyt erityistä farmakologista turvallisuusriskiä, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta eikä genotoksisuutta.

Suoritetut lisääntymistutkimukset rotilla, ganireliksia ihonalaisesti annettuna 0,1 – 10 µg/kg/vrk, ja kaneilla, ganireliksia ihonalaisesti annettuna 0,1 – 50 µg/kg/vrk, osoittivat alkioiden surkastumisen lisääntyvän suurimmilla annoksilla. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo, väkevä
Mannitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Esitetyt ruiskut, jotka on valmistettu värittömästä tyypin I lasista ja sisältävät 0,5 ml steriiliä, käyttövalmista vesipitoista liuosta ja jotka on suljettu elastomeerisellä männän tulpalla ja männänvarrella. Jokaisessa esitetyssä ruiskussa on injektioneula (27 G), joka on peitetty

elastomeerisellä neulansuojuksella, joka koskettaa neulaa. Neulan suojus on suojattu muovisella jäykällä neulansuojuksella (rigid needle shield) tai integroidulla turvajärjestelmällä.

Toimitetaan pahvipakkauksissa, jotka sisältävät 1 tai 5 esitäytettyä ruiskua seuraavasti:

- 1 esitäytetty ruisku
- 5 esitäytettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkista ruisku ennen käyttöä. Käytä aina ruiskuja, joiden sisältämä liuos on kirkas eikä sisällä hiukkasia ja pakkaus vahingoittumaton. Ota yksi ruisku pakkauksesta pitämällä kiinni ruiskun rungosta. Älä ota kiinni ruiskun männästä. Ruiskua on pidettävä pystysuorassa ja neulansuojus on vedettävä irti painamatta ja pyörittämättä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38310

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.01.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ganirelix Orifarm 0,25 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller ganirelix acetat motsvarende 0,25 mg ganirelix i 0,5 ml vattenlösning. Den aktiva substansen ganirelix (som acetat) (INN) är en syntetisk decapeptid med en hög antagonistisk aktivitet mot naturligt förekommande gonadotropin releasing hormone (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, DpCIPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH med en molekylvikt på 1570,3.

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 mellan 4,5 och 5,5.

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 korifollitropin alfa, en långverkande follikelstimulerare.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 korifollitropin 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 kontraindicerad 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 användningen av ganirelix kontraindicerad hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ganirelix för en pediatrik 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. Luftbubblor kan ses i den förfyllda sprutan. Detta är förväntat och avlägsnande av luftbubblor är inte nödvändigt.

Anvisningar om hur läkemedlet ska hanteras före administrering finns i avsnitt 6.6.

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 iakttas 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.

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 Assisted Reproductive Technologies (ART) kan vara högre än vid spontan befruktning. Detta antas bero på avvikelser hos paret (såsom moderns ålder, spermernas 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 avsnitt 5.1 och 5.2).

Natrium

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 bröstmjölk.

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 administreringsätt 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.

Klassificering av organsystem	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 symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Lokal hudreaktion vid 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 bäckensmäta, svullen buk, OHSS (se 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 symtom 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, antagonodotropinfrisättande hormon, ATC-kod: H01CC01.

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 GnRH-agonister. 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 FSHdosen 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 råttor 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, koncentrerad
Mannitol
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 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 en elastomer kolvpropp och kolvstång. Varje förfylld spruta är fäst med en injektionsnål (27 G) försedd med ett nålskydd av elastomer som kommer i kontakt med nålen. Nålskyddet skyddas av ett styvt nålskydd av plast eller ett integrerat säkerhetssystem.

Tillhandahålls i kartonger om 1 eller 5 förfyllda sprutor såsom:

- 1 förfylld spruta
- 5 förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring

Kontrollera sprutan före användning. Använd bara sprutor med klar, partikelfri lösning och från oskadd förpackning. Ta en spruta ur förpackningen genom att ta tag i sprutans kropp. Håll inte sprutan i kolvstången. Sprutan måste hållas lodrätt och nålskyddet dras av utan tryckande eller roterande rörelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38310

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.01.2024