

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fyremadel, 0,25 mg/0,5 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde spuit bevat 0,25 mg ganirelix (als acetaat) in 0,5 ml waterige oplossing. De actieve stof ganirelix (als acetaat) (INN) is een synthetisch decapeptide met een sterke antagonistische werking tegen het natuurlijke gonadotrofine releasing hormoon (GnRH). Ganirelix verschilt van het natuurlijke GnRH decapeptide doordat de aminozuren op posities 1, 2, 3, 6, 8 en 10 zijn vervangen, wat leidt tot [N-Ac-D-Nal(2)¹,DpClPhe², D-Pal(3)³,D-hArg(Et2)⁶,L-hArg(Et2)⁸,D-Ala¹⁰]-GnRH. Het molecuulgewicht bedraagt 1570,4.

Hulpstof met bekend effect:

Natrium.

Elke voorgevulde spuit bevat <1 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

Heldere en kleurloze waterige oplossing met een pH tussen 4,5 en 5,5 en een osmolaliteit tussen 250 en 350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Het voorkomen van een voortijdige piek van het luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) ondergaan ten behoeve van kunstmatige voortplantingstechnieken (ART).

In klinische studies is ganirelix gebruikt in combinatie met recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (FSH) of corifollitropine alfa, de duurzame follikelstimulans.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ganirelix mag alleen worden voorgeschreven door een specialist, die ervaring heeft in de behandeling van infertiliteit.

Dosering

Ganirelix wordt toegepast om een voortijdige LH piek te voorkomen bij vrouwen die COH ondergaan. Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met FSH of corifollitropine alfa kan starten op dag 2 of 3 van de menstruatie. Ganirelix (0,25 mg) dient eenmaal per dag subcutaan te worden toegediend, beginnend op dag 5 of dag 6 van de toediening van FSH of op dag 5 of dag 6 na toediening van corifollitropine alfa. De startdag van ganirelix is afhankelijk van de ovariële reactie, dat wil zeggen het aantal en de

grootte van de groeiende follikels en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. Het begin van de toediening van ganirelix kan worden uitgesteld bij afwezigheid van folliculaire groei, hoewel de klinische ervaring is gebaseerd op de start van ganirelix op dag 5 of dag 6 van de stimulatie.

Ganirelix en FSH dienen ongeveer op hetzelfde tijdstip worden toegediend maar mogen niet worden gemengd en dienen te worden toegediend op een verschillende plaats.

De FSH dosis dient te worden aangepast op basis van het aantal en de grootte van de follikels en niet op basis van de hoeveelheid oestradiol (zie rubriek 5.1).

De dagelijkse behandeling met ganirelix dient te worden voortgezet tot op de dag dat er genoeg follikels van voldoende grootte aanwezig zijn. De laatste fase van de follikelrijping kan geïnduceerd worden door toediening van humaan choriogonadotrofine (hCG).

Tijdstip van de laatste injectie

Als gevolg van de halfwaardetijd van ganirelix dient de tijd tussen de laatste ganirelix injectie en de hCG injectie niet meer dan 30 uur te bedragen, omdat anders alsnog een voortijdige LH piek kan optreden. Ook de tijd tussen twee ganirelix injecties mag niet meer dan 30 uur bedragen. Indien ganirelix 's morgens wordt toegediend, dient de behandeling (samen met de gonadotrofinetoediening) derhalve te worden voortgezet tot en met de dag dat de ovulatie wordt opgewekt. Indien ganirelix in de namiddag wordt toegediend, dient de laatste behandeling met ganirelix te worden gegeven in de namiddag voorafgaand aan de dag dat de ovulatie wordt opgewekt.

Ganirelix is veilig en effectief gebleken bij vrouwen die meerdere behandelingscycli ondergaan.

In cycli waarbij ganirelix is gebruikt is niet onderzocht of ondersteuning van de luteale fase nodig is. In klinische studies werd ondersteuning van de luteale fase gegeven overeenkomstig de praktijk van het medisch centrum of volgens het klinisch protocol.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ganirelix bij pediatrische patiënten.

Verminderde nier- en leverfunctie

Er is geen ervaring met het gebruik van ganirelix bij personen met een verminderde nier- of leverfunctie, aangezien deze uitgesloten waren van deelname aan klinische studies. Daarom is het gebruik van ganirelix gecontra-indiceerd bij patiënten met matig of ernstig verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Ganirelix moet subcutaan worden toegediend, bij voorkeur in het bovenbeen. De injectieplaats moet worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen. De injecties kunnen door de patiënte zelf of door haar partner worden toegediend, mits zij voldoende geïnstrueerd zijn en kunnen beschikken over deskundig advies.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor gonadotrofine releasing hormoon (GnRH) of een GnRH analoog.
- Matig of ernstig verminderde nier- of leverfunctie.
- Zwangerschap of borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Extra aandacht moet worden gegeven aan vrouwen met symptomen van een actieve allergische aandoening. Gedurende postmarketing surveillance zijn gevallen van overgevoeligheidsreacties gemeld, ook bij de eerste dosis (zie rubriek 4.8). Daar klinische ervaring ontbreekt, wordt geadviseerd om ganirelix niet toe te dienen aan patiënten met een ernstige allergische aandoening.
- Tijdens of na stimulatie van het ovarium kan het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) optreden, OHSS moet worden beschouwd als een risico dat inherent is aan stimulatie met gonadotrofines. OHSS dient symptomatisch te worden behandeld bijvoorbeeld met bedrust, intraveneuze toediening van een elektrolytoplossing of colloïden en heparine.
- Omdat onvruchtbare vrouwen die worden behandeld in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken, met name *in vitro* fertilisatie (IVF), vaak afwijkingen aan de eileiders hebben, kunnen ectopische zwangerschappen vaker voorkomen. Het is daarom van belang om in een vroeg stadium door middel van echoscopie vast te stellen of de vrucht zich in de uterus bevindt.
- De incidentie van aangeboren afwijkingen na geassisteerde voortplantingstechnieken zou hoger kunnen zijn dan na spontane concepties. Hieraan kunnen verschillen in eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld leeftijd van de moeder of eigenschappen van het sperma) en een verhoogde kans op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen. In klinische studies waarbij ruim 1000 pasgeborenen zijn onderzocht, is aangetoond dat de incidentie van aangeboren afwijkingen na gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met ganirelix vergelijkbaar is met de incidentie na COH met een GnRH agonist.
- De veiligheid en effectiviteit van ganirelix zijn niet vastgesteld in vrouwen die minder dan 50 kg of meer dan 90 kg wegen (zie ook rubriek 5.1 en 5.2).
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Het kan niet worden uitgesloten dat er een interactie optreedt met andere geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen die histamine vrijmaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Ganirelix wordt gebruikt bij de behandeling van vrouwen die gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) ondergaan ten behoeve van kunstmatige voortplantingstechnieken. Ganirelix wordt gebruikt om een voortijdige LH piek, die anders mogelijk optreedt bij deze vrouwen tijdens de ovariële stimulatie, te voorkomen.

Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ganirelix bij zwangere vrouwen. In dieren, die waren blootgesteld aan ganirelix tijdens de implantatie, is resorptie van embryo's waargenomen (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze gegevens voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ganirelix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Ganirelix is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het overzicht hieronder geeft alle bijwerkingen aan bij vrouwen die behandeld zijn met ganirelix in klinische studies met recFSH voor ovariële stimulatie. De bijwerkingen van ganirelix met gebruik van corifollitropine alfa voor ovariële stimulatie zullen naar verwachting overeenkomstig zijn. De bijwerkingen worden weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). De frequentie van overgevoeligheidsreacties (zeer zelden, $< 1/10.000$) is afgeleid uit postmarketinggegevens.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Gevallen van overgevoeligheidsreacties (inclusief symptomen als uitslag, zwelling van het gezicht en kortademigheid) zijn gerapporteerd, ook bij de eerste dosis, bij patiënten behandeld met ganirelix. Bij een persoon is na de eerste toediening van ganirelix een verergering van een reeds aanwezig eczeem gerapporteerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Misselijkheid.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Ganirelix kan een lokale huidreactie op de plaats van de injectie veroorzaken (voornamelijk roodheid, met of zonder zwelling). In klinische studies was de incidentie van ten minste eenmaal een matige of ernstige lokale huidreactie per behandelcyclus een uur na de injectie, zoals gerapporteerd door patiënten, 12 % bij met ganirelix behandelde patiënten en 25 % bij patiënten die subcutaan met een GnRH agonist waren behandeld. De lokale huidreacties verdwijnen meestal weer binnen 4 uur na toediening.

Soms: Malaise.

Andere bijwerkingen die zijn gemeld zijn gerelateerd aan de gecontroleerde ovariële hyperstimulatie behandeling, welke in het kader van ART wordt toegepast, in het bijzonder pijn van het bekken, gezwollen buik, OHSS (zie ook rubriek 4.4), ectopische zwangerschap en spontane abortus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot een verlengde werkingsduur.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxische effecten bij de mens. In klinische studies waarin éénmalig tot 12 mg subcutaan is toegediend, zijn geen systemische bijwerkingen waargenomen. In acute toxiciteitsstudies in ratten en apen zijn symptomen van systemische toxiciteit, zoals hypotensie en bradycardie, alleen waargenomen na intraveneuze toediening van ganirelix in doseringen van respectievelijk meer dan 1 en 3 mg/kg.

In geval van een overdosering, dient de behandeling met ganirelix (tijdelijk) te worden gestopt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonen van de hypofyse en hypothalamus en analoge, antigonadotrofine releasing hormonen, ATC-code: H01CC01.

Ganirelix is een GnRH antagonist die de hypothalamus-hypofyse-gonade as onderdrukt via een competitieve binding aan de GnRH receptoren in de hypofyse. Daardoor vindt een snelle, sterke en reversibele remming plaats van de afgifte van endogene gonadotrofines, zonder voorafgaande stimulatie zoals bij de GnRH agonisten. Na herhaalde toediening van 0,25 mg ganirelix aan vrouwelijke vrijwilligers, waren de concentraties van LH, FSH en E2 maximaal respectievelijk 74 %, 32 % en 25 % verlaagd na respectievelijk 4, 16 en 16 uur na de injectie. Binnen twee dagen na de laatste injectie waren de hormoonwaarden in het serum teruggekeerd naar de waarden vóór de behandeling.

Bij patiënten die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergingen was de gemiddelde behandelingsduur met ganirelix 5 dagen. Gedurende de behandeling met ganirelix was de gemiddelde incidentie van LH stijgingen (> 10 IU/l) met gelijktijdige progesteron stijgingen (> 1 ng/ml) 0,3 - 1,2 % in vergelijking met 0,8 % tijdens GnRH agonist behandeling. Er was een tendens naar een verhoogde incidentie van LH en progesteron stijgingen in vrouwen met een hoger lichaamsgewicht (> 80 kg), zonder aantoonbaar effect op het klinisch resultaat. Echter, gebaseerd op het geringe aantal patiënten dat tot nu toe werd behandeld, kan een effect niet worden uitgesloten.

In geval van een hoge ovariële respons, als gevolg van een hoge blootstelling aan gonadotrofines in de vroege folliculaire fase of als gevolg van hoge ovariële gevoeligheid, kunnen eerder dan op stimulatiedag 6 premature LH-stijgingen optreden. Op dag 5 beginnen met behandeling met ganirelix kan deze premature LH-stijgingen voorkomen zonder het klinisch resultaat te beïnvloeden.

In gecontroleerde studies met ganirelix en FSH, waarbij als referentie een GnRH-agonist in een lang protocol werd gebruikt, werd gedurende de eerste dagen van de FSH stimulatie een snellere follikelgroei waargenomen met het ganirelixregime. Aan het eind van de stimulatie werden met ganirelix echter iets minder follikels en een lagere oestradiolspiegel waargenomen. Door dit verschil in het patroon van follikelgroei dient de FSH dosis te worden aangepast op basis van het aantal en de grootte van de follikels en niet op basis van de hoeveelheid oestradiol. Er zijn geen overeenkomstige vergelijkende studies met corifollitropine alfa verricht waarbij een GnRH-antagonist- of een lang agonistprotocol is gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een éénmalige subcutane toediening van 0,25 mg ganirelix wordt een maximale serumconcentratie van ganirelix bereikt van ongeveer 15 ng/ml (C_{max}) na 1 à 2 uur (t_{max}). De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt ongeveer 13 uur en de klaring bedraagt ongeveer 2,4 l/uur. De uitscheiding vindt plaats via de faeces (ongeveer 75 %) en de urine (ongeveer 22 %). De absolute biobeschikbaarheid van ganirelix na subcutane toediening bedraagt ongeveer 91 %.

Na herhaalde subcutane toediening van ganirelix (dagelijkse injectie) waren de farmacokinetische parameters vergelijkbaar met die na een eenmalige toediening. Na herhaalde toediening van 0,25 mg/dag werden steady-state plasmaconcentratie van ongeveer 0,6 ng/ml bereikt binnen 2 tot 3 dagen.

Farmacokinetische analyse toont een omgekeerde relatie tussen lichaamsgewicht en ganirelix concentraties in het serum.

Metabolietenprofiel

De belangrijkste component in het plasma is ganirelix. Ganirelix is ook de belangrijkste component in de urine, maar de faeces bevatten alleen metabolieten. De metabolieten zijn kleine peptidefragmenten die worden gevormd door enzymatische hydrolyse van ganirelix op bepaalde plaatsen. Het metabolietenprofiel van ganirelix in de mens is vergelijkbaar met dat in dieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens afkomstig uit preklinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Voortplantingsstudies met ganirelix, uitgevoerd bij doseringen van 0,1 tot 10 μ g/kg/dag subcutaan in de rat en van 0,1 tot 50 μ g/kg/dag subcutaan in het konijn, laten een toename in de resorptie van de embryo's bij de hoogste doseringen zien. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ijsazijnzuur (E260)

Mannitol (E421)

Water voor injecties

Natriumhydroxide en ijsazijnzuur kunnen zijn gebruikt om de pH bij te stellen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit gemaakt van kleurloos type I glas. De voorgevulde spuit bevat 0,5 ml steriele gebruiksklare waterige oplossing afgesloten met de grijze rubberen plunjer en polypropyleen zuigerstang. Injectienaalden (27 G) aangebracht op het vat en voorzien van grijs elastomeer naaldbeschermer en polypropyleen stijve naaldbeschermer.

Verpakt in dozen die 1 of 5 voorgevulde spuiten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bekijk de gevulde spuit voor gebruik. Gebruik alleen spuiten met een heldere oplossing, zonder deeltjes, van onbeschadigde verpakkingen.

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 111978

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 3 november 2016