 21. juli 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fyremadel, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

28406

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fyremadel

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver af de fyldte sprøjter indeholder 0,25 mg ganirelix (som acetat) i 0,5 ml vandig opløsning.

Det aktive lægemiddelstof ganirelix (som acetat) (INN) er et syntetisk decapeptid, som har høj antagonistisk aktivitet med det naturligt forekommende gonadotropinfrigivende hormon (GnRH).

Aminosyrerne i positionerne 1, 2, 3, 6, 8 og 10 i det naturlige GnRH decapeptid er erstattet og det endelige molekyle bliver N-Ac-D-Nal(2)1,DpC1Phe2,D-Pal(3)3,D-hArg(Et2)6,L-hArg(Et2)8,D-Ala10]-GnRH med en molekylevægt på 1570,4.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium.

Hver af de fyldte sprøjter indeholder <1 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar og farveløs, vandig opløsning med en pH på 4,5 til 5,5 og en osmolalitet mellem 250 til 350 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ganirelix er indiceret til forebyggelse af præmature stigninger i luteiniserende hormon (LH) hos kvinder i kontrolleret ovarieoverstimulations-behandling (COH) i forbindelse med assisteret reproduktionsteknik (ART).

I kliniske studier blev ganirelix anvendt sammen med rekombinant humant follikelstimulerende hormon (FSH) eller corifollitropin alfa, en follikelstimulant med forlænget virkning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Ganirelix må kun udskrives af en speciallæge med erfaring inden for infertilitetsbehandling.

Dosering

Ganirelix anvendes til at forebygge præmature stigninger i luteiniserende hormon hos kvinder i kontrolleret ovarieoverstimulations-behandling (COH). Kontrolleret ovarieoverstimulation med FSH eller corifollitropin alfa kan starte på menstruationens 2. eller 3. dag. Ganirelix (0,25 mg) injiceres subkutant én gang dagligt. Behandlingen med ganirelix startes på den 5. eller 6. dag med FSH‑stimulation eller på den 5. eller 6. dag efter administration af corifollitropin alfa. Opstartsdagen for ganirelix afhænger af ovarieresponset, det vil sige antallet og størrelse af voksende follikler og/eller niveauet af cirkulerende østradiol. Ved manglende follikelvækst kan start på ganirelix udskydes, selv om klinisk erfaring er baseret på start med ganirelix på den 5. eller 6. stimulationsdag.

Ganirelix må ikke blandes med FSH, men begge præparater bør injiceres omtrent samtidig, dog ikke samme sted.

FSH-dosis-justeringerne bør baseres på antal og størrelse af voksende follikler frem for på mængden af cirkulerende østradiol (se pkt. 5.1).

Den daglige behandling med ganirelix fortsætter indtil den dag, hvor der findes et tilstrækkeligt antal follikler af passende størrelse. Sidste fase af follikelmodningen kan induceres ved indgivelse af humant chorion gonadotropin (hCG).

*Tidspunkt for sidste injektion*

Tidsrummet mellem to ganirelix -injektioner, og mellem den sidste ganirelix -injektion og hCG injektionen bør ikke overstige 30 timer på grund af ganirelix’ halveringstid, idet der ellers kan forekomme præmature stigninger i LH. Ved indgift om morgenen bør behandling med ganirelix derfor fortsætte i hele gonadotropin behandlingsperioden, inkl. den dag ovulationen starter. Ved indgift om eftermiddagen bør den sidste ganirelix injektion gives om eftermiddagen før den dag, hvor ovulationen starter.

Ganirelix har vist sig sikker og effektiv hos kvinder som gennemgår flere behandlingscyklusser.

Behov for støtte i lutealfasen i cyklusser, hvor der anvendes ganirelix, er ikke undersøgt. I kliniske studier blev støtte i lutealfasen givet i henhold til centrets praksis eller i henhold til den kliniske protokol.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen erfaring med anvendelse af ganirelix hos patienter med nedsat nyrefunktion, da de blev ekskluderet fra kliniske studier. Derfor er ganirelix kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ingen erfaring med anvendelse af ganirelix hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, da de blev ekskluderet fra kliniske studier. Derfor er ganirelix kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende ganirelix hos den pædiatriske population.

**Administration**

Ganirelix indgives subkutant, helst i låret. Injektionsstedet bør ændres fra gang til gang for at forhindre lipoatrofi. Subkutan injektion af ganirelix kan udføres af patienten selv eller dennes partner, forudsat de har fået udførlige instruktioner og har adgang til ekspertråd.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for gonadotropinudskillende hormon (GnRH) eller en GnRH analog.
* Moderat til svært nedsat nyre- eller leverfunktion.
* Graviditet eller amning.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Særlig opmærksomhed bør udvises overfor kvinder med symptomer på aktive allergiske tilstande. Der er under bivirkningsovervågningen efter markedsføring rapporteret om overfølsomhedsreaktioner (både generaliserede og lokale) med ganirelix så tidligt som ved første dosis. Disse hændelser inkluderede anafylaksi (herunder anafylaktisk shock), angioødem og urticaria (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, skal ganirelix seponeres og hensigtsmæssig behandling gives. Da klinisk erfaring savnes, kan ganirelix -behandling ikke anbefales til kvinder med alvorlige allergiske tilstande.

Latexallergi

Kanylens beskyttelseshætte indeholder tørt naturgummi/latex, som kommer i berøring med kanylen og kan fremkalde allergiske reaktioner (se pkt. 6.5).

Ovarieoverstimulations-syndrom (OHSS)

Ovarieoverstimulations-syndrom (OHSS) kan forekomme under eller efter ovariestimulation. OHSS må betragtes som en reel risiko ved gonadotropinstimulation. OHSS skal behandles symptomatisk, f.eks. med hvile, intravenøs infusion af elektrolytopløsninger eller kolloider og heparin.

Ektopisk graviditet

Eftersom infertile kvinder, som er i assisteret reproduktionsbehandling og især i *in vitro‑*fertilisering (IVF), ofte har abnormaliteter i æggelederne, kan forekomsten af ektopiske graviditeter være forøget. Det er derfor vigtigt ved hjælp af ultralyd tidligt at bestemme, at graviditeten er intrauterin.

Medfødte malformationer

Forekomsten af medfødte malformationer efter assisteret reproduktionsteknologi (ART) menes at være højere end efter spontan undfangelse. Dette skyldes formentlig forskellige forhold ved forældrene (fx moderens alder, spermiedefekter) og en øget incidens af flerfoldsgraviditeter. Kliniske studier med mere end 1.000 nyfødte har vist, at incidensen af medfødte misdannelser hos børn født efter COH-behandling med ganirelix er sammenlignelig med det indrapporterede efter COH-behandling med en GnRH-agonist.

Kvinder med kropsvægt under 50 kg eller over 90 kg

Ganirelix sikkerhed og effektivitet er ikke påvist hos kvinder med en kropsvægt på under 50 kg eller over 90 kg (se også pkt. 5.1 og 5.2).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektion, dvs. den er i det væsentlige "natrium-fri".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Muligheden for interaktioner med almindeligt anvendte lægemidler, herunder lægemidler der frigiver histamin, kan ikke udelukkes.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af ganirelix hos gravide kvinder. Hos dyr behandlet med ganirelix på tidspunktet for implantation, forårsagede dette fosterresorption (se pkt. 5.3). Relevansen af disse data hos mennesker er ukendt.

Amning

Det vides ikke om ganirelix udskilles i modermælk.

Anvendelse af ganirelix er kontraindiceret under graviditet og amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ganirelix bruges i behandlingen af kvinder, som får kontrolleret ovarieoverstimulation i assisterede reproduktionsprogrammer. Ganirelix anvendes til forebyggelse af for tidlige LH-stigninger, der ellers kunne opstå hos disse kvinder under ovariestimulationen.

For dosering og administrationsmåde, se pkt. 4.2.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger set hos kvinder, som blev behandlet med ganirelix i kliniske studier, hvor recFSH blev anvendt til ovariestimulation. Det forventes, at de samme bivirkninger vil ses ved ganirelix behandling med anvendelse af corifollitropin alfa til ovariestimulation.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed; meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100). Hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner (meget sjælden, <1/10.000) er udledt fra post-marketing-overvågning.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Meget sjælden | Overfølsomhedsreaktioner (med udslæt, opsvulmet ansigt, dyspnø, anafylaksi (herunder anafylaktisk shock), angioødem og urticaria)1  Forværring af allerede eksisterende eksem2 |
| *Nervesystemet* | Ikke almindelig | Hovedpine |
| *Mave-tarm-kanalen* | Ikke almindelig | Kvalme |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Lokal hudreaktion på injektionsstedet (især rødmen med eller uden hævelse)3 |
| Ikke almindelig | Utilpashed |

1 Der er rapporteret tilfælde så tidligt som ved første dosis hos patienter, der havde fået ganirelix.

2 Rapporteret hos en forsøgsperson efter første dosis ganirelix.

3 I kliniske studier, hvor reaktionerne var rapporteret af patienterne, var forekomsten af moderat til svær hudreaktion en time efter injektion mindst en gang per behandlingscyklus 12% hos patienter behandlet med ganirelix og 25% hos patienter behandlet subkutant med en GnRH-agonist. Lokale reaktioner forsvinder normalt inden for 4 timer efter administration.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Andre rapporterede bivirkninger skyldes snarere den kontrollerede ovarieoverstimulations-behandling i forbindelse med ART, særligt abdominalsmerter, udspilning af abdomen, OHSS (se også pkt. 4.4), ekstrauterin graviditet og spontan abort.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering hos mennesker kan forårsage forlængelse af virkningen.

Der findes ingen data, der omhandler akut toksicitet af ganirelix hos mennesker. Kliniske studier med subkutan indgivelse af ganirelix i doser på op til 12 mg viste ikke systemiske bivirkninger. I akutte toksicitetsstudier på rotter og aber blev non-specifikke toksiske symptomer som hypotension og bradykardi kun observeret efter i.v. indgift af ganirelix på over henholdsvis 1og 3 mg/kg.

I tilfælde af overdosering skal ganirelix-behandlingen (midlertidigt) stoppes.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og speciallæger i gynækologi/obstetrik).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: H 01 CC 01. Hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger, antigonadotropin frigivende hormon.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Ganirelix er en GnRH antagonist, som modulerer hypotalamus-hypofyse-gonadal aksen ved kompetitiv binding til GnRH receptorerne i hypofysen. Et resultat heraf er en hurtig, kraftig, reversibel undertrykkelse af endogene gonadotropiner uden initial stimulation, som det er tilfældet med GnRH agonister. Efter indgift af multiple doser 0,25 mg ganirelix hos frivillige kvinder var serum-LH-, serum-FSH- og serum-E2-koncentrationerne faldet 74 %, 32 % og 25 % henholdsvis 4, 16 og 16 timer efter indgift. Serum-hormonniveauerne vendte tilbage til værdierne før behandlingen inden for to dage efter sidste injektion.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter i kontrolleret ovariestimulationsbehandling var den gennemsnitlige varighed af ganirelix behandlingen 5 dage. Under ganirelix behandlingen var den gennemsnitlige forekomst af LH-stigning (>10 IE/l) med samtidig stigning i progesteron (>1 mg/ml) 0,3 - 1,2 % sammenlignet med 0,8 % under behandling med GnRH agonist. Der var en tendens til forhøjet LH og progesteronstigninger hos kvinder med en høj kropsvægt (>80 kg), men der blev ikke observeret nogen indvirkning på det kliniske resultat. Imidlertid kan man ikke, ud fra det lille antal patienter, der indtil nu er behandlet, udelukke en sådan. I tilfælde af et højt ovarierespons, enten som resultat af en høj gonadotropineksponering i den tidlige follikelfase eller som resultat af høj ovariel følsomhed, kan for tidlig LH stigning forekomme tidligere end stimulationsdag 6. Initiering af ganirelix behandling på dag 5 kan forhindre disse for tidlige LH stigninger uden at kompromittere det kliniske slutresultat.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kontrollerede studier af ganirelix med FSH, hvor der er anvendt en lang protokol med GnRHagonist som reference, resulterede ganirelix -behandlingen i en hurtigere follikelvækst i de første dage af stimulationen, mens den sidste kohorte af voksende follikler var lidt mindre og gennemsnitligt producerede mindre østradiol. Dette ændrede mønster i follikelvæksten kræver, at FSHdosisjusteringer baseres på antal og størrelse af voksende follikler fremfor på mængden af cirkulerende østradiol. Der er ikke udført tilsvarende komparative studier med corifollitropin alfa under anvendelse af enten en GnRH-antagonist eller lang agonist protokol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske parametre efter flere subkutane doser ganirelix (injektion en gang dagligt) var de samme som efter en enkelt subkutan dosis. Efter gentagen dosering af 0,25 mg/dag opnåedes *steady state-*niveauerpå ca. 0,6 ng/ml inden for 2 til 3 dage.

Farmakokinetisk analyse indikerer en negativ korrelation mellem kropsvægt og serumkoncentrationer af ganirelix.

Absorption

Efter en enkelt subkutan injektion på 0,25 mg vil ganirelix serumkoncentrationerne stige hurtigt og nå maksimumkoncentration (Cmax) på ca. 15 ng/ml inden for 1 til 2 timer (tmax). Ganirelix biotilgængelighed efter subkutan administration er ca. 91 %.

Biotransformation

Den vigtigste cirkulerende bestanddel i plasma er ganirelix. Ganirelix var også hovedbestanddelen målt i urin, mens afføringen kun indeholder metabolitter. Metabolitterne er små peptidfragmenter skabt ved enzymatisk hydrolyse af ganirelix på bestemte steder. Metabolitprofilen af ganirelix hos mennesker er omtrent den samme som blev fundet hos dyr.

Elimination

Halveringstiden (t½) er på ca. 13 timer og clearance på ca. 2,4 l/time. Udskillelse sker via afføringen (ca. 75 %) og urinen (ca. 22 %).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Reproduktionsstudier udført med ganirelix i doser på 0,1 til 10 μg/kg/dag subkutant på rotter og 0,1 til 50 μg/kg/dag subkutant på kaniner afslørede en stigning i fosterresorption i de højeste dosisgrupper. Der blev ikke observeret teratogene virkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Iseddikesyre (E260)

Mannitol (E421)

Vand til injektionsvæske

pH-værdien kan være blevet justeret med natriumhydroxid og iseddikesyre.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle forligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Fyldte engangssprøjter (opsiliceret type I-glas) indeholdende 0,5 ml steril vandig opløsning, klar til brug, lukket med et gummistempel og polypropylen stempelstangen. Injektionsnåle (27 G) er fastgjort til cylinderen og forsynet med grå elastomere nålekappe og polypropylen stiv nålekappe. Hver fyldt sprøjte er forsynet med en kanyle, som er lukket med en beskyttelseshætte af tørt naturgummi/latex, som kommer i berøring med kanylen.

Findes i æsker indeholdende 1 eller 5 fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Undersøg sprøjten før brug. Brug kun sprøjter med klare, partikelfrie opløsninger og fra ubeskadigede beholdere.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50891

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. maj 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. juli 2020