

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fyremadel 0,25 mg/0,5 ml injektioneste, liuos, esitötetty ruisku.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty ruisku sisältää ganireliksiasetaattia vastaten 0,25 mg ganireliksiä 0,5 ml:ssä vesiliuosta. Vaikuttava aine ganireliksi (INN) on synteettinen dekaeptidi, jolla on voimakas luonnollista gonadotropiiniin 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)<sup>1</sup>,D-pCIPhe<sup>2</sup>D-Pal(3)<sup>3</sup>,DhArg(Et<sub>2</sub>)<sup>6</sup>,L-hArg(Et<sub>2</sub>)<sup>8</sup>,D-Ala<sup>10</sup>]-GnRH, jonka molekyylipaino on 1570,4.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Natrium

Jokainen esitötetty ruisku sisältää <1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitötetty ruisku.

Kirkas ja väritön vesiliuos jonka pH on 4,5-5,5 ja osmolaalisuus on 250-350 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ganireliksiä tulisi käyttää vain hedelmättömyyshoitoihin perehtyneen lääkärin määräyksellä.

#### Annostus

Ganireliksiä käytetään superovulaatiohoitoa saavien naisten ennen aikaisten LH-huippujen estämiseen. Superovulaatiohoito FSH:lla tai korifolliotropiini 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 korifolliotropiini 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 ganireliksin 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 puoliintumisajasta johtuen kahden ganireliksin-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 iltapäivisin 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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys gonadotropiiniin 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 jo ensimmäisen ganireliksianuksen yhteydessä lääkkeen markkinoillaolon aikana tehdyssä seurannassa. Näihin tapahtumiin ovat kuuluneet anafylaksiaa (mukaan lukien anafylaktinen sokki), angioedeemaa

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

#### Lateksiallergia

Neulan suojuus, joka on kosketuksissa neulan kanssa, sisältää kuivaa luonnonkumia/lateksia, ja voi aiheuttaa allergisia reaktioita (ks. kohta 6.5).

#### 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 hedelmöitysmenetelmät 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 ganirekiksillä toteutetun superovulaatiohoidon jälkeen on verrattavissa GnRH-agonisteilla toteutetun superovulaatiohoidon jälkeen raportoituun epämuodostumariskiin.

#### Alle 50 kg tai yli 90 kg painavat naiset

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pistoksessa 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 ganirekisin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon. Eläimille ganirekiksille altistuminen munasolun kiinnittymisen aikoihin aiheutti alkioiden surkastumisen (katso kohta 5.3). Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tunneta.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö ganirekisi äidinmaitoon.

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

### Hedelmällisyys

Ganireliksia käytetään superovulaatiohoitoa saaville naisille keinoalkuisissa lisääntymismenetelmissä. Ganireliksia käytetään ehkäisemään ennenaikaisten 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 koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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.

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

<sup>1</sup> Tapauksia on raportoitu jo ensimmäisen annoksen jälkeen ganireliksia -valmistetta saaneilla potilailla

<sup>2</sup> Raportoitu yhdellä potilaalla ensimmäisen ganireliksia -annoksen jälkeen.

<sup>3</sup> 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 (katso myös 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus saattaa aiheuttaa ihmiselle pitkittyneen vasteen.

Käytettävissä ei ole tietoja ganireliksin akuutista toksisuudesta ihmiselle. Kliinisissä 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-agonistihoidokaavaa, 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 agonistihoidokaavassa.

## 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. Ulosteessa 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.

Suoritettujen 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 (E260)

Mannitoli (E421)

Vesi injektioita varten.

Valmiste voi sisältää natriumhydroksidia ja etikkahappoa, väkevä pH:n säätöön.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Esitötetty, kumisella männällä varustettu kertakäyttöruisku (silikonoitua tyyppi I lasia), joka sisältää 0,5 ml steriiliä käyttövalmistusta vesiliuosta. Ruiskun mäntä on harmaata kumia ja männän varsi polypropeenilla. Injektioneula (27 G) on liitetty säiliöön ja varustettu harmaalla elastomeerisellä neulansuojuksella ja polypropeenista tehdyllä jäykällä neulansuojuksella. Kuhunkin esitötettyyn Orgalutran-ruiskuun on kiinnitetty neula, joka on suojattu kuivasta luonnonkumista/lateksista valmistetulla neulan suojuksella, joka on kosketuksissa neulan kanssa.

Ganireliksi on pakattu koteloon, jossa on 1 tai 5 esitötettyä 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 joiden pakkaus on vahingoittumaton.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT Nr: 30745

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08 marraskuu 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.05.2020