

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fyremadel, 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,25 mg ganireliksu (w postaci octanu) w 0,5 ml roztworu wodnego. Substancja czynna ganireliks (w postaci octanu) (INN) jest syntetycznym decapeptydem o silnym antagonistycznym działaniu w stosunku do naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *gonadotrophin releasing hormone*, GnRH). Aminokwasy w pozycjach 1, 2, 3, 6, 8 i 10 naturalnego decapeptydu GnRH zostały podstawione, co dało w wyniku cząsteczkę [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, o masie cząsteczkowej 1570,4.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

sód

Każda ampułko-strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Klarowny i bezbarwny roztwór wodny o pH od 4,5 do 5,5 i osmolalności od 250 do 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ganireliks jest wskazany do stosowania w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego (ang. *luteinising hormone*, LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. *controlled ovarian hyperstimulation*, COH) w programach wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproduction techniques*, ART).

W badaniach klinicznych ganireliks stosowano wraz z rekombinowaną ludzką folikulotropiną (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) lub koryfolitropiną alfa, długotrwałym stymulantem pęcherzyka jajnikowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ganireliks powinien być przepisywany jedynie przez specjalistę, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Ganireliks stosowany jest w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH). Kontrolowaną hiperstymulację jajników przy pomocy FSH lub koryfolitropiny alfa można rozpocząć w 2. lub 3. dniu miesiączki. Ganireliks (0,25 mg) powinien być wstrzykiwany podskórnie raz na dobę, począwszy od 5. lub 6. dnia podawania FSH lub od 5. lub 6. dnia w trakcie podawania koryfolitropiny alfa. Dzień rozpoczęcia podawania ganireliksu zależy od uzyskanej reakcji jajników, tj. liczby i wymiarów rosnących pęcherzyków jajnikowych i (lub) stężenia krążącego estradiolu. Rozpoczęcie podawania ganireliksu można opóźnić w przypadku braku wzrostu pęcherzyka jajnikowego, chociaż opierając się na

doświadczeniu klinicznym wskazane jest rozpoczynanie podawania ganireliksu 5. lub 6. dnia stymulacji.

Ganireliks oraz FSH należy podawać w przybliżeniu w tym samym czasie. Produktów nie należy jednakże mieszać oraz należy stosować inne miejsca wstrzyknięć.

Dostosowanie dawki FSH powinno raczej opierać się na liczbie i wymiarach wzrastających pęcherzyków niż na stężeniu estradiolu (patrz punkt 5.1).

Należy utrzymywać codzienne podawanie ganireliksu aż do dnia, w którym pęcherzyki będą miały odpowiednie wymiary. Ostateczne dojrzewanie pęcherzyków można uzyskać poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin*, hCG).

Termin ostatniego wstrzyknięcia

Ze względu na okres półtrwania ganireliksu, czas pomiędzy dwoma wstrzyknięciami oraz czas pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem ganireliksu a wstrzyknięciem hCG nie powinien przekraczać 30 godzin, ponieważ w przeciwnym wypadku może dojść do przedwczesnego wyrzutu LH. W związku z tym podczas wykonywania wstrzykiwań ganireliksu rano, leczenie tym produktem należy kontynuować przez cały czas podawania gonadotropiny, włączając dzień wyzwalania owulacji. W przypadku wykonywania wstrzykiwań ganireliksu po południu, ostatnią dawkę produktu należy podać po południu w dniu poprzedzającym dzień wyzwalania owulacji.

Ganireliks jest bezpieczny i skuteczny u kobiet poddawanych wielokrotnym cyklom terapeutycznym.

Nie badano potrzeby wspomagania fazy lutealnej w cyklach, w których stosuje się ganireliks. W badaniach klinicznych stosowano wspomaganie fazy lutealnej zgodnie z praktycznym doświadczeniem ośrodka biorącego udział w badaniu lub zgodnie z protokołem klinicznym.

Szczególne grupy pacjentek

Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia ze stosowaniem ganireliksu u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wykluczono je z badań klinicznych. W związku z tym, stosowanie produktu leczniczego Fyremadel jest przeciwwskazane u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia ze stosowaniem ganireliksu u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ wykluczono je z badań klinicznych. W związku z tym, stosowanie produktu leczniczego Fyremadel jest przeciwwskazane u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie ganireliksu u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.

Sposób podawania

Ganireliks należy podawać podskórnie, najlepiej w udo. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiegać zanikowi tkanki tłuszczowej. Wstrzyknięcie ganireliksu może wykonywać sama pacjentka lub jej partner, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji i dostępu do fachowej porady.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) lub na jakikolwiek analog GnRH.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek lub wątroby.
- Ciąża lub okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcja nadwrażliwości

Szczególnej ostrożności należy zachować w przypadku kobiet z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi czynnych stanów alergicznych. W okresie po wprowadzeniu do obrotu ganireliksu zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości (zarówno uogólnione, jak i miejscowe) już po podaniu pierwszej dawki. Zdarzenia te obejmowały anafilaksję (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę (patrz punkt 4.8). Jeżeli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy przerwać podawanie ganireliksu i zastosować odpowiednie leczenie. Z braku doświadczenia klinicznego leczenie ganireliksem nie jest zalecane u kobiet z ciężkimi stanami alergicznymi.

Uczulenie na lateks

Ośłona igły zawiera suchą, naturalną gumę/lateks, która ma styczność z igłą i może wywoływać reakcje alergiczne (patrz punkt 6.5).

Zespół hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS)

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) może wystąpić podczas lub po stymulacji jajników. Należy traktować go jako naturalnie występujące zagrożenie związane ze stymulacją gonadotropinową. Zespół hiperstymulacji jajników należy leczyć objawowo, np. odpoczynkiem, dożylną infuzją roztworów elektrolitowych lub koloidów oraz heparyną.

Ciąża pozamaciczna

Ponieważ u kobiet niepłodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF (ang. *in vitro fertilisation*, IVF), często występują nieprawidłowości budowy jajowodów, ryzyko ciąży pozamacicznej może być zwiększone. W związku z tym ważne jest wczesne potwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym, że ciąża jest wewnątrzmaciczna.

Wrodzone wady rozwojowe

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być większa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z różnymi cechami rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i zwiększoną częstością ciąż mnogich. W badaniach klinicznych, w których przebadano więcej niż 1000 noworodków stwierdzono, że częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci urodzonych w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH) z użyciem ganireliksu jest porównywalna do zgłaszanej po COH z użyciem agonisty GnRH.

Kobiety o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 90 kg

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fyremadel u kobiet o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 90 kg (patrz także punkty 5.1 i 5.2).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednym wstrzyknięciu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji z innymi powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, w tym środkami o działaniu uwalniającym histaminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ganireliksu u kobiet w ciąży.
U zwierząt, zastosowanie ganireliksu w czasie implantacji spowodowało resorpcję płodów (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych danych w przypadku ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ganireliks przenika do mleka ludzkiego.
Stosowanie produktu leczniczego Fyremadel jest przeciwwskazane w okresie ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ganireliks stosuje się u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Ganireliks stosuje się, w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH, który mógłby pojawić się u tych kobiet podczas stymulacji jajników.

W celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania i sposobu podawania, patrz punkt 4.2.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Tabela poniżej przedstawia wszystkie działania niepożądane występujące u kobiet przyjmujących ganireliks w badaniach klinicznych z użyciem recFSH do stymulacji jajników. Oczekuje się, że działania niepożądane produktu leczniczego Fyremadel podczas użycia koryfolitropiny alfa do stymulacji jajników będą podobne.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania; bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Częstość występowania reakcji nadwrażliwości (bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) określono na podstawie danych otrzymanych po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, obrzęk twarzy, duszność, anafilaksja (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka) ¹ nasilenie istniejącego uprzednio wyprysku skórno ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo często	miejscowa reakcja skórna w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez) ³
	niezbyt często	złe samopoczucie

¹ Przypadki były zgłaszane przez pacjentki otrzymujące ganireliks już po podaniu pierwszej dawki.

² Zgłoszono u jednej pacjentki, która otrzymała pierwszą dawkę ganireliksu.

³ W badaniach klinicznych, w godzinę po wykonaniu wstrzyknięcia, częstość występowania

przynajmniej jednego umiarkowanego lub ciężkiego podrażnienia skóry w cyklu leczniczym, jak zgłaszały pacjentki, wynosiła 12% wśród pacjentek otrzymujących ganireliks i 25% wśród pacjentek leczonych podskórnie agonistą GnRH. Reakcje miejscowe zazwyczaj zanikają w ciągu 4 godzin po podaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Inne zgłaszane działania niepożądane związane są z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w programach wspomaganego rozrodu (ART), szczególnie ból i napięcie w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4), ciąża pozamaciczna i poronienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie u ludzi może spowodować przedłużone działanie produktu.

Brak danych dotyczących ostrej toksyczności ganireliksu u ludzi. Badania kliniczne z zastosowaniem podskórnego podawania ganireliksu w dawkach pojedynczych do 12 mg nie wykazały układowych działań niepożądanych. W badaniach ostrej toksyczności u szczurów i małp po dożylnym podaniu ganireliksu w dawce odpowiednio powyżej 1 i 3 mg/kg obserwowano jedynie objawy nieswoiste, takie jak obniżenie ciśnienia krwi i bradykardię.

W przypadku przedawkowania, należy (czasowo) przerwać leczenie ganireliksem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza i przysadki oraz ich analogi, antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: H01CC01.

Mechanizm działania

Ganireliks jest antagonistą GnRH, modulującym oś podwzgórze–przysadka–jajnik poprzez konkurencyjne wiązanie z receptorami GnRH przysadki mózgowej. W wyniku tego wiązania następuje szybka, głęboka i odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez pierwotnej stymulacji, jak w przypadku stosowania agonistów GnRH. Po wielokrotnym zastosowaniu dawek 0,25 mg ganireliksu ochotniczkom, stężenia LH, FSH i E₂ w surowicy były obniżone maksymalnie odpowiednio o 74%, 32% i 25% po 4, 16 i 16 godzinach po podaniu wstrzyknięcia. Stężenia hormonów w surowicy powróciły do wartości sprzed leczenia w ciągu dwóch dni po ostatnim wstrzyknięciu.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników czas leczenia ganireliksem wynosił średnio 5 dni. Podczas leczenia ganireliksem przeciętne występowanie wzrostu stężenia LH (> 10 IU/l) ze współwystępującym wzrostem stężenia progesteronu (> 1 ng/ml) wynosiło 0,3 - 1,2 % w porównaniu z 0,8 % podczas leczenia agonistą GnRH. U kobiet z większą masą ciała (> 80 kg) występowała tendencja częstszego wzrostu stężenia LH i progesteronu, ale nie obserwowano wpływu

na wynik kliniczny. Jednakże nie można wykluczyć takiego wpływu ze względu na niewielką liczbę pacjentek leczonych do tej pory.

W przypadku silnej odpowiedzi na leczenie ze strony jajników, na skutek wysokiej ekspozycji na hormony gonadotropowe we wczesnej fazie folikularnej bądź na skutek silnej reaktywności jajników, przedwczesny wzrost stężenia LH może wystąpić wcześniej niż w 6. dniu stymulacji. Rozpoczęcie leczenia ganireliksem w 5. dniu może zapobiegać przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH bez niekorzystnego wpływu na wynik kliniczny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach ganireliks z FSH zastosowano jako porównawczy długi protokół podawania agonisty GnRH. W wyniku leczenia z zastosowaniem ganireliksu uzyskano szybszy wzrost pęcherzyków w czasie pierwszych dni stymulacji. Jednak ostateczna pula dojrzałych pęcherzyków była nieco mniejsza i uzyskana przy przeciętnie mniejszych stężeniach estradiolu. Ta różnica w przebiegu wzrastania pęcherzyków sprawia, że dobór dawki FSH powinien być oparty na liczbie i rozmiarze wzrastających pęcherzyków, a nie na stężeniu obwodowego estradiolu. Nie prowadzono podobnych badań porównawczych koryfolitropiny alfa z użyciem antagonisty GnRH ani badań długiego protokołu podawania agonisty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podskórnym podaniu ganireliksu (wstrzyknięcia raz na dobę) były podobne do obserwowanych po pojedynczej dawce podskórnej. Po ponownym podaniu 0,25 mg na dobę, stan stacjonarny w surowicy, wynoszący około 0,6 ng/ml, osiągnięto w ciągu 2 do 3 dni.

Analiza farmakokinetyczna wskazuje na odwrotną zależność pomiędzy masą ciała i stężeniem ganireliksu w surowicy.

Wełnianie

Po podskórnym podaniu dawki pojedynczej wynoszącej 0,25 mg, stężenie ganireliksu w surowicy zwiększa się gwałtownie i osiąga maksymalną wartość (C_{max}), wynoszącą około 15 ng/ml, w ciągu 1 do 2 godzin (t_{max}). Biodostępność ganireliksu po podaniu podskórnym wynosi około 91%.

Metabolizm

Głównym związkiem krążącym w osoczu jest ganireliks. Ganireliks jest również głównym związkiem znajdowanym w moczu. W kale znajdują się tylko metabolity. Metabolitami są niewielkie fragmenty peptydowe powstałe wskutek hydrolizy enzymatycznej ganireliksu w miejscach docelowych. Profil metaboliczny ganireliksu u ludzi jest podobny do profilu obserwowanego u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 13 godzin, a klirens około 2,4 l/h. Wydalanie zachodzi przede wszystkim z kałem (około 75 %) i moczem (około 22 %).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania wpływu na reprodukcję prowadzone z ganireliksem podawanym podskórnie w dawkach od 0,1 do 10 $\mu\text{g/kg/dobę}$ szczurom oraz w dawkach od 0,1 do 50 $\mu\text{g/kg/dobę}$ królikom wykazały nasiloną resorpcję płodów w grupach otrzymujących największe dawki. Nie obserwowano działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Mannitol
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki z bezbarwnego szkła typu I, zawierające 0,5 ml jałowego, gotowego do zastosowania roztworu, zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej, pełniącym funkcję tłoka, z rdzeniem tłoka z PP, z zamocowaną igłą.
Każda ampułko-strzykawka ma igłę zamkniętą w osłonie zawierającej suchą, naturalną gumę/lateks, która ma styczność z igłą.

Produkt jest dostarczany w pudełkach tekturowych zawierających 1 lub 5 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy obejrzeć ampułko-strzykawkę przed zastosowaniem. Stosować można wyłącznie ampułko-strzykawki zawierające klarowny roztwór bez cząstek stałych, z nieuszkodzonego opakowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO

OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY
TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**