

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fyremadel 0,25 mg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Fertigspritze enthält 0,25 mg Ganirelix (als Acetat) in 0,5 ml wässriger Lösung. Der Wirkstoff Ganirelix (als Acetat) (INN) ist ein synthetisches Decapeptid mit hoher antagonistischer Aktivität zu dem natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Die Aminosäuren in den Positionen 1, 2, 3, 6, 8 und 10 des natürlichen GnRH-Decapeptides wurden substituiert, so dass sich folgende Struktur ergibt: [N-Ac-D-Nal(2)<sup>1</sup>, D-pClPhe<sup>2</sup>, D-Pal(3)<sup>3</sup>, D-hArg(Et)<sup>6</sup>, L-hArg(Et)<sup>8</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-GnRH; das Molekulargewicht beträgt 1570,4.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium.

Jede Fertigspritze enthält < 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare und farblose wässrige Lösung mit pH- zwischen 4,5 bis 5,5 und einer Osmolarität zwischen 250 bis 350 mOsm/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Vermeidung eines vorzeitigen LH(Luteinisierendes Hormon)-Anstieges bei Frauen, die sich einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation (COH) im Rahmen einer assistierten Reproduktionstechnik (ART) unterziehen.

In klinischen Studien wurde Ganirelix mit rekombinantem humanem follikelstimulierendem Hormon (FSH) oder Corifollitropin alfa, dem langwirkenden Follikelstimulans, verwendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Ganirelix sollte nur von einem Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung der Infertilität verordnet werden.

**Dosierung**

Ganirelix wird zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstieges bei Frauen, die sich einer COH unterziehen, verabreicht. Die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation mit FSH oder Corifollitropin alfa kann an Tag 2 oder 3 der Menses begonnen werden. Ganirelix (0,25 mg) sollte 1-mal täglich subkutan injiziert werden, beginnend am 5. oder 6. Tag der FSH-Gabe oder an Tag 5 oder Tag 6 nach Verabreichung von Corifollitropin alfa. Der Tag, an dem die Behandlung mit Ganirelix begonnen wird, ist abhängig von der ovariellen Reaktion, d.h. der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und/oder der Höhe der Estradiol-Konzentration. Der Beginn der Ganirelix-Behandlung kann bei nicht erfolgter Follikelreifung hinausgezögert werden, obwohl die klinischen Erfahrungen auf einem Beginn der Ganirelix-Behandlung am 5. oder 6. Tag der Stimulation basieren.

Ganirelix sollte nicht mit FSH gemischt werden, beide Zubereitungen sollten jedoch annähernd zur selben Zeit, aber nicht an derselben Injektionsstelle verabreicht werden.

Die Einstellung der FSH-Dosis sollte anhand der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und nicht anhand der Estradiol-Konzentration im Blut vorgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die tägliche Behandlung mit Ganirelix sollte bis zu dem Tag fortgesetzt werden, an dem ausreichend Follikel entsprechender Größe vorhanden sind. Die endgültige Follikelreifung kann durch Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) eingeleitet werden.

**Zeitpunkt der letzten Injektion**

Auf Grund der Halbwertszeit von Ganirelix sollte die Zeitspanne sowohl zwischen zwei Ganirelix-Injektionen als auch zwischen der letzten Ganirelix-Injektion und der hCG-Injektion 30 Stunden nicht überschreiten, da es sonst zu einem vorzeitigen LH-Anstieg kommen kann. Deshalb sollte bei morgendlicher Injektion von Ganirelix die Ganirelix-Behandlung während der gesamten Gonadotropin-Behandlungsperiode, einschließlich des Tages der Ovulationsauslösung, fortgeführt werden. Bei der Injektion von Ganirelix am Nachmittag sollte die letzte Ganirelix-Injektion am Nachmittag vor dem Tag der Ovulationsauslösung gegeben werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ganirelix wurde an Frauen belegt, die mehrere Behandlungszyklen durchlaufen haben.

Die Notwendigkeit einer Lutealphasenunterstützung während der Behandlungszyklen mit Ganirelix wurde nicht untersucht. In klinischen Studien wurde eine Lutealphasenunterstützung entsprechend dem üblichen Verfahren des Studienzentrums oder entsprechend dem Studien-Protokoll vorgenommen.

**Kinder und Jugendliche**

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ganirelix bei Kindern und Jugendlichen.

**Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion**

Erfahrungen mit der Anwendung von Ganirelix an Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen nicht vor, da sie aus klinischen Studien ausgeschlossen waren. Deshalb ist die Anwendung von Ganirelix bei Patientinnen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Art der Anwendung**

Ganirelix sollte subkutan, vorzugsweise in den Oberschenkel, verabreicht werden. Um eine Lipoatrophie zu vermeiden, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden. Die subkutane Injektion von Ganirelix kann von der Patientin selbst oder ihrem Partner vorgenommen werden, vorausgesetzt, dass sie entsprechend geschult wurden und Zugang zu fachlicher Beratung haben.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Überempfindlichkeit gegenüber Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder jedem anderen GnRH-Analogon.
- Mittelschwere oder schwere Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion.
- Schwangerschaft oder Stillzeit.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Besondere Vorsicht ist angebracht bei Frauen mit Anzeichen und Symptomen einer akuten Allergie. Im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung wurde, auch bereits bei Anwendung der ersten Dosis, über Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Auf Grund fehlender klinischer Erfahrungen wird die Anwendung von Ganirelix bei Frauen mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen nicht empfohlen.
- Während oder nach der Ovarienstimulation kann ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten. Ein OHSS muss als intrinsisches Risiko der Gonadotropin-Stimulation betrachtet werden. OHSS sollte symptomatisch, beispielsweise mit Bettruhe, intravenöser Gabe von Elektrolyt- oder Plasmaersatzlösungen und Heparin behandelt werden.
- Unfruchtbare Frauen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen, im Speziellen *In vitro*-Fertilisation (IVF), haben oft Eileiteranomalien. Deshalb könnte die Häufigkeit von ektopischen Schwangerschaften erhöht sein. Es ist daher wichtig, so früh wie möglich sonographisch festzustellen, ob eine intrauterine Schwangerschaft vorliegt.
- Im Anschluss an eine assistierte Reproduktionstechnik (ART) könnte das Vorkommen von Missbildungen größer sein als nach spontaner Konzeption. Das liegt vermutlich an den elterlichen Besonderheiten (z. B. maternale Altersstruktur, Charakteristika der Spermien) und einem zunehmenden Vorkommen von Mehrlingschwangerschaften. In klinischen Studien, in welchen mehr als 1000 Neugeborene untersucht wurden, wurde gezeigt, dass die Häufigkeit des Auftretens von Missbildungen bei Kindern, die nach einer COH-Behandlung mit Ganirelix geboren wurden, vergleichbar ist mit der Häufigkeit des Auftretens nach einer COH-Behandlung mit einem GnRH-Agonisten.
- Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ganirelix wurde nicht bei Frauen mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg oder mehr als 90 kg untersucht (siehe auch Abschnitt 5.1 und 5.2).
- Ganirelix enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln einschließlich Histamin freisetzenden Arznei-

## Byremadel 0,25 mg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

**FERRING**  
ARZNEIMITTEL

mitteln kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Fertilität

Ganirelix wird zur Behandlung von Frauen, die sich einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen einer assistierten Reproduktionstechnik unterziehen, angewendet. Ganirelix wird zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstieges, zu dem es bei diesen Frauen während der ovariellen Stimulation kommen kann, angewendet.

Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ganirelix bei Schwangeren vor.

Im Tierversuch führte die Anwendung von Ganirelix in der Implantationsphase zu Wurf-Resorptionen (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ganirelix in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Die Anwendung von Ganirelix während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Auflistung zeigt alle Nebenwirkungen bei Frauen, die mit Ganirelix in klinischen Studien, in denen rekombinantes FSH zur Ovarienstimulation angewendet wurde, behandelt wurden. Wird Corifollitropin alfa zur Ovarienstimulation angewendet, sind vergleichbare Nebenwirkungen unter Ganirelix zu erwarten. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Organklassensystem und Häufigkeit klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Die Häufigkeit von Überempfindlichkeit (sehr selten,  $< 1/10.000$ ) wurde aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung abgeleitet.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen mit verschiedenen Symptomen wie Hautrötung, Anschwellen des Gesichtes und Atemnot wurden bei Patienten berichtet, denen Ganirelix verabreicht wurde. Ein Fall einer Verschlechterung eines Ekzems nach der ersten Ganirelix-Dosis wurde berichtet.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*  
Gelegentlich: Übelkeit.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ganirelix kann an der Injektionsstelle eine lokale Hautreaktion (vorwiegend Rötung mit oder ohne Schwellung) hervorrufen. In klinischen Studien lag, nach Angabe der Patientinnen, eine Stunde nach verabreichter Injektion die Häufigkeit des Auftretens von zumindest einer einmaligen mittelschweren oder schweren lokalen Hautreaktion pro Behandlungszyklus bei Patientinnen, die mit Ganirelix behandelt wurden, bei 12 % und bei Patientinnen, die subkutan mit einem GnRH-Agonisten behandelt wurden, bei 25 %. Die lokalen Reaktionen klingen üblicherweise binnen 4 Stunden nach der Anwendung ab.

Gelegentlich: Unwohlsein.

Andere Nebenwirkungen sind der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen der ART zuzuschreiben, insbesondere Beckenschmerzen, Bauchblähung, OHSS (siehe auch Abschnitt 4.4), ektopische Schwangerschaft und spontane Fehlgeburt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 5  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Überdosierung beim Menschen kann zu einer Wirkungsverlängerung führen.

Es liegen keine Daten über die akute Toxizität von Ganirelix am Menschen vor. Klinische Studien mit subkutaner Verabreichung von Ganirelix in Einzeldosen von bis zu 12 mg haben keine systemischen Nebenwirkungen gezeigt. In Studien zur akuten Toxizität an Ratten und Affen wurden unspezifische toxische Symptome wie z. B. Hypotonie und Bradykardie nur nach *i. v.*-Anwendung von Ganirelix in Dosen über 1 bzw. 3 mg/kg beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Ganirelix-Behandlung (vorübergehend) unterbrochen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten, ATC-Code: H01CC01.

Ganirelix ist ein GnRH-Antagonist, der die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden durch kompetitive Bindung an den GnRH-Rezeptoren der Hypophyse beeinflusst. Daraus resultiert eine schnelle, vollständige und reversible Suppression endogener Gonadotropine ohne initiale Stimulation, wie sie von GnRH-Agonisten induziert wird. Nach wiederholter Verabreichung von 0,25 mg Ganirelix an gesunde weibliche Probandinnen betrug die maximale Suppression der Serumkonzentration von LH, FSH und E2 4, 16 und 16 Stunden nach der Verabreichung 74 %, 32 % und 25 %. Die Serumspiegel gingen innerhalb von zwei Tagen nach der letzten Injektion wieder auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurück.

Bei Patientinnen, die sich einer kontrollierten ovariellen Stimulation unterzogen, betrug die mittlere Behandlungsdauer 5 Tage. Während der Ganirelix-Behandlung lag die durchschnittliche Inzidenz von LH-Anstiegen ( $> 10$  IU/l) bei gleichzeitigem Progesteronanstieg ( $> 1$  ng/ml) bei 0,3–1,2 %, verglichen mit 0,8 % während der Behandlung mit einem GnRH-Agonisten. Tendenziell trat ein stärkerer Anstieg von LH und Progesteron bei Frauen mit erhöhtem Körpergewicht ( $> 80$  kg) auf, hatte aber keine Auswirkungen auf das Therapieergebnis. Auf Grund der geringen Anzahl an Patientinnen, die bisher behandelt wurden, kann ein Effekt jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Im Falle einer starken ovariellen Reaktion, entweder auf Grund hoher Exposition gegenüber Gonadotropinen in der frühen Follikelphase oder auf Grund einer hohen ovariellen Ansprechbarkeit kann es vor Tag 6 der Stimulation zu einem vorzeitigen LH-Anstieg kommen. Der Beginn einer Ganirelix-Behandlung an Tag 5 kann diesen vorzeitigen LH-Anstieg verhindern, ohne das klinische Ergebnis zu beeinträchtigen.

In kontrollierten Studien, in denen als Referenztherapie GnRH-Agonisten im langen Protokoll eingesetzt wurden, resultierte die Behandlung mit Ganirelix und FSH in einem schnelleren Follikelwachstum in den ersten Tagen der Stimulation. Die endgültige Kohorte von Follikeln war jedoch etwas kleiner und produzierte im Mittel weniger Estradiol. Dieses unterschiedliche Muster der Follikelreifung erfordert eine FSH-Dosisanpassung basierend auf der Anzahl und Größe der wachsenden Follikel anstelle der Menge des zirkulierenden Estradiol. Ähnliche Vergleichsstudien zur Anwendung von Corifollitropin alfa in einem GnRH-Antagonisten- oder langen GnRH-Agonistenprotokoll wurden nicht durchgeführt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 0,25 mg steigen die Serumspiegel von Ganirelix rasch an und erreichen ihre maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) von 15 ng/ml in-

nerhalb von 1 bis 2 Stunden ( $t_{max}$ ). Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) beträgt ca. 13 Stunden und die Clearance ist ca. 2,4 l/h. Die Ausscheidung findet über die Faeces (ca. 75 %) und den Urin (ca. 22 %) statt. Die Bioverfügbarkeit von Ganirelix nach subkutaner Applikation beträgt ca. 91 %.

Die pharmakokinetischen Parameter nach subkutaner Mehrfachdosierung (täglich eine Injektion) sind mit jenen nach einmaliger subkutaner Dosierung vergleichbar. Bei einer wiederholten Dosierung von 0,25 mg/Tag werden durchgehende Steady-state-Spiegel von ca. 0,6 ng/ml innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht.

Die pharmakokinetischen Daten weisen auf eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Körpergewicht und der Serumkonzentration von Ganirelix hin.

#### Metabolismus

Die im Plasma zirkulierende Hauptkomponente ist Ganirelix. Ganirelix ist auch die Hauptkomponente, die im Harn gefunden wurde. Die Faeces enthielten nur Metaboliten. Die Metaboliten sind kleine Peptidfragmente, die durch enzymatische Hydrolyse von Ganirelix an bestimmten Stellen des Peptidmoleküls gebildet werden. Das metabolische Profil von Ganirelix beim Menschen ist mit jenem bei Tieren vergleichbar.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität lassen keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionsstudien mit Ganirelix in subkutan verabreichten Dosen von 0,1 bis 10 µg/kg/Tag an Ratten und 0,1 bis 50 µg/kg/Tag an Kaninchen zeigten eine erhöhte Wurf-Resorption in den Gruppen mit höchster Dosierung. Es wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 % (E260)  
Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Wasser für Injektionszwecke  
Der pH-Wert kann mit Natriumhydroxid und Essigsäure 99 % eingestellt worden sein.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einmal-Fertigspritzen (silikonisiertes Typ I-Glas), die 0,5 ml sterile, gebrauchsfertige, wässrige Lösung enthalten und mit einem grauen Gummikolben und einem Polypropylen-Kolben verschlossen sind. An jeder Ganirelix-Fertigspritze ist eine Injektionsnadel (27 G) befestigt, die durch einen grauen Elastomer-Nadelschutz und eine feste Polypropylenhülle verschlossen ist.

pylen-Kolben verschlossen sind. An jeder Ganirelix-Fertigspritze ist eine Injektionsnadel (27 G) befestigt, die durch einen grauen Elastomer-Nadelschutz und eine feste Polypropylenhülle verschlossen ist.

Lieferbar in Packungen mit 1 bzw. 5 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Prüfen Sie die Injektionsspritze vor dem Gebrauch. Benützen Sie nur Injektionsspritzen aus unbeschädigten Packungen mit klarer, partikelfreier Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Tel.: 0214-40399-0  
Fax: 0214-40399-199  
E-Mail: info.de@sunpharma.com  
Internet: www.sunpharma.com

Mitvertreiber  
Ferring Arzneimittel GmbH  
Fabrikstraße 7  
Postfach 2142  
24103 Kiel  
Deutschland  
Tel.: +49 431 5852 0

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

87836.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. September 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

10/2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt