

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat ganirelix acetaat equivalent aan 0,25 mg ganirelix in 0,5 ml waterige oplossing. Het werkzame bestanddeel ganirelix (als acetaat) (INN) is een synthetisch decapeptide met hoge antagonistactiviteit tegen het van nature aanwezige *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH). De aminozuren op posities 1, 2, 3, 6, 8 en 10 van het natuurlijke GnRH decapeptide werden vervangen, wat N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH oplevert met een moleculair gewicht van 1570,3.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ganirelix is geïndiceerd voor de preventie van premature pieken in luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die een gecontroleerde ovariumhyperstimulatie (COH) ondergaan voor geassisteerde reproductietechnieken (ART).

In klinisch onderzoek werd ganirelix gebruikt met recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (FSH) of corifollitropine alfa, de continue follikelstimulator.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ganirelix mag alleen voorgeschreven worden door een specialist met ervaring in de behandeling van onvruchtbaarheid.

Dosering

Ganirelix wordt gebruikt ter preventie van premature LH-pieken bij vrouwen die COH ondergaan. Gecontroleerde ovariumhyperstimulatie met FSH of corifollitropine alfa kan beginnen op dag 2 of 3 van de menstruatie. Ganirelix (0,25 mg) moet eenmaal daags subcutaan geïnjecteerd worden, te beginnen op dag 5 of dag 6 van de toediening van FSH of op dag 5 of dag 6 na de toediening van corifollitropine alfa. De begindag van ganirelix is afhankelijk van de ovariumrespons, dus het aantal en de omvang van de groeiende follikels en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. De start van ganirelix kan uitgesteld worden bij uitblijven van follikelgroei, hoewel de klinische ervaring gebaseerd is op de start van ganirelix op dag 5 of dag 6 van de stimulatie.

Ganirelix en FSH moeten op ongeveer hetzelfde tijdstip worden toegediend. De preparaten mogen echter niet gemengd worden en er moeten verschillende injectieplaatsen gebruikt worden.

Dosisaanpassingen van FSH moeten gebaseerd zijn op het aantal en de omvang van de groeiende follikels, eerder dan op de hoeveelheid circulerend oestradiol (zie rubriek 5.1).

De dagelijkse behandeling met ganirelix moet volgehouden worden tot de dag dat voldoende follikels van een geschikte omvang aanwezig zijn. De uiteindelijke rijping van de follikels kan geïnduceerd worden door toediening van humaan choriongonadotropine (hCG).

Timing van de laatste injectie

Vanwege de halfwaardetijd van ganirelix mag de tijd tussen twee ganirelixinjecties alsook de tijd tussen de laatste ganirelixinjectie en de injectie met hCG niet langer zijn dan 30 uur, omdat er anders een premature LH-piek kan optreden. Als ganirelix dus 's morgens wordt geïnjecteerd, moet de behandeling worden volgehouden tot de behandelingsperiode met gonadotropine, ook op de dag dat de ovulatie wordt gestimuleerd. Wanneer ganirelix in de namiddag wordt geïnjecteerd, moet de laatste injectie met ganirelix worden toegediend in de namiddag op de dag vóór de stimulatie van de ovulatie.

Ganirelix bleek veilig en doeltreffend bij vrouwen die meerdere behandelingscycli ondergaan.

De noodzaak van ondersteuning van de luteale fase in cycli bij gebruik van ganirelix werd niet bestudeerd. In klinisch onderzoek werd ondersteuning voor de luteale fase toegediend volgens de gebruikelijke praktijk van het centrum of volgens het klinisch protocol.

Bijzondere populaties

Nieraandoeningen

Er is geen ervaring met het gebruik van ganirelix bij patiënten met nierfalen, omdat deze werden uitgesloten uit het klinisch onderzoek. Daarom is het gebruik van ganirelix gecontra-indiceerd bij patiënten met matig of ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van ganirelix bij patiënten met leverfalen, omdat deze werden uitgesloten uit het klinisch onderzoek. Daarom is het gebruik van ganirelix gecontra-indiceerd bij patiënten met matig of ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van ganirelix in de pediatrische populatie.

Wijze van toediening

Ganirelix moet subcutaan worden toegediend, liefst in het bovenbeen. De plaats van de injectie moet regelmatig afgewisseld worden om lipoatrofie te vermijden. De patiënt of haar partner kunnen de injecties van ganirelix zelf toedienen, op voorwaarde dat ze adequate instructies krijgen en toegang hebben tot advies van experts.

Er kunnen luchtbel(len) te zien zijn in de gevulde spuit. Dat is verwacht, en het is niet nodig om ze te verwijderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) of een andere GnRH-analoog.
- Matige of ernstige nier- of leverfunctiestoornissen.
- Zwangerschap of borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreactie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met tekenen en symptomen van actieve allergische aandoeningen. Gevallen van overgevoeligheidsreacties voor ganirelix (zowel gegeneraliseerd als lokaal) werden tijdens de geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen al vanaf de eerste dosis gemeld. Deze voorvallen omvatten anafylaxie (tot anafylactische shock), angio-oedeem en netelroos (zie rubriek 4.8). Bij vermoeden van een overgevoeligheidsreactie, moet de toediening van ganirelix stopgezet worden en de geschikte behandeling worden toegediend. Bij gebrek aan klinische ervaring is de behandeling met ganirelix niet aangeraden voor vrouwen met ernstige allergische aandoeningen.

Ovariumhyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Ovariumhyperstimulatiesyndroom (OHSS) kan optreden tijdens of na de ovariumstimulatie. OHSS dient beschouwd te worden als een intrinsiek risico van gonadotropinestimulatie. OHSS moet symptomatisch behandeld worden, bv. met rust, intraveneuze infusie van elektrolytoplossingen of colloïden en heparine.

Ectopische zwangerschap

Aangezien onvruchtbare vrouwen die geassisteerde reproductie ondergaan, en dan vooral in-vitrofertilisatie (IVF), vaak afwijkingen hebben aan de eileiders, kan de incidentie van ectopische zwangerschappen verhoogd zijn. Een vroege echografische bevestiging van een intra-uteriene zwangerschap is dan ook belangrijk.

Congenitale misvormingen

De incidentie van congenitale misvormingen na geassisteerde reproductietechnieken (ART) kan hoger zijn dan na spontane concepties. Verondersteld wordt dat dit te wijten is aan verschillen in parentale kenmerken (bv. leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en een hogere incidentie van meerlingzwangerschappen. In klinisch onderzoek bij meer dan 1.000 pasgeborenen werd aangetoond dat de incidentie van congenitale misvormingen bij kinderen geboren na een behandeling met COH met ganirelix vergelijkbaar is met die gemeld na behandeling met COH met een GnRH-agonist.

Vrouwen die minder dan 50 kg of meer dan 90 kg wegen

De veiligheid en werkzaamheid van ganirelix zijn nog niet vastgesteld bij vrouwen die minder dan 50 kg of meer dan 90 kg wegen (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, het is dus in essentie "natrium-vrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De mogelijkheid van interacties met veelgebruikte geneesmiddelen, zoals histaminevrijgevend geneesmiddelen, kan niet uitgesloten worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ganirelix bij zwangere vrouwen. Bij dieren leidde blootstelling aan ganirelix op het moment van de implantatie tot resorptie van de dracht (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze vaststellingen voor mensen is onbekend.

Borstvoeding

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

Het gebruik van ganirelix is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Ganirelix wordt gebruikt voor de behandeling van vrouwen die een gecontroleerde ovariumhyperstimulatie ondergaan in geassisteerde reproductieprogramma's. Ganirelix wordt gebruikt ter preventie van premature LH-pieken die anders zouden optreden bij deze vrouwen tijdens de ovariumstimulatie.

Voor dosering en wijze van toediening zie rubriek 4.2.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De tabel hieronder toont alle bijwerkingen bij vrouwen behandeld met ganirelix in klinisch onderzoek met recFSH voor ovariumstimulatie. De bijwerkingen met ganirelix met corifollitropine alfa voor ovariumstimulatie zouden naar verwachting vergelijkbaar zijn.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). De frequentie van overgevoeligheidsreacties (zeer zelden, $< 1/10.000$) werd afgeleid uit de geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen.

SYSTEEM/ORGAANKLASSEN	FREQUENTIE	BIJWERKING
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties (waaronder uitslag, zwelling in het gezicht, dyspnoe, anafylaxie (tot anafylactische shock), angio-oedeem en netelroos) ¹ Verergering van een bestaand eczeem ²
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Soms	Hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Soms	Misselijkheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak	Lokale huidreactie op de injectieplaats (overwegend roodheid, met of zonder zwelling) ³
	Soms	Malaise

¹ Er werden zelfs al vanaf de eerste dosis gevallen gemeld bij patiënten die ganirelix toegediend kregen.

² Gemeld bij één patiënt na de eerste dosis ganirelix.

³ In klinisch onderzoek bedroeg één uur na injectie de incidentie van ten minste 1 maal een matige of ernstige lokale huidreactie per behandelingscyclus, zoals gemeld door de patiënten, 12% bij met ganirelix behandelde patiënten en 25% bij patiënten subcutaan behandeld met een GnRH-agonist. De toedieningsplaatsstoornissen verdwijnen over het algemeen binnen 4 uur na toediening.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Andere gemelde bijwerkingen houden verband met de gecontroleerde ovariumhyperstimulatiebehandelingen voor ART, met name bekkenpijn, abdominale distensie, 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

1210 Brussel

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdosering bij mensen kan leiden tot een verlengde werkingsduur.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxiciteit van ganirelix bij mensen. Klinische onderzoeken met subcutane toediening van ganirelix in enkelvoudige doses tot 12 mg leverden geen systemische bijwerkingen op. In acute toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden niet-specifieke toxische symptomen zoals hypotensie en bradycardie alleen waargenomen na intraveneuze toediening van ganirelix in hogere doses dan respectievelijk 1 en 3 mg/kg.

In geval van overdosis moet de behandeling met ganirelix (tijdelijk) stopgezet worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamische hormonen en analogen, anti-gonadotropine-releasing hormonen, ATC-code: H01CC01

Werkingsmechanisme

Ganirelix is een GnRH-antagonist, die de hypothalamische-hypofyse-gonadale as moduleert door competitieve binding aan de GnRH-receptoren in de hypofyse. Het gevolg is een snelle, diepgaande, omkeerbare onderdrukking van endogene gonadotropines, zonder de initiële stimulatie die wordt geïnduceerd door GnRH-agonisten. Na toediening van meervoudige doses met 0,25 mg ganirelix aan vrouwelijke vrijwilligers daalden de serumspiegels van LH, FSH en E2 maximaal met 74%, 32% en 25% op respectievelijk 4, 16 en 16 uur na injectie. De serumhormoonspiegels keerden terug tot de waarden vóór de behandeling binnen twee dagen na de laatste injectie

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten die gecontroleerde ovariumstimulatie ondergaan, was de mediane behandelingsduur met ganirelix 5 dagen. Tijdens de behandeling met ganirelix werd er een gemiddelde incidentie van stijgingen in LH (>10 IE/l) met een gelijktijdige stijging in progesteron (>1 ng/ml) met 0,3 - 1,2 % vergeleken met 0,8% tijdens een behandeling met een GnRH-agonist. Er was een trend waar te nemen van een hogere incidentie van stijgingen in LH en progesteron bij vrouwen met een hoger lichaamsgewicht (>80

kg), maar er werd geen effect waargenomen op het klinische resultaat. Op basis van het kleine aantal patiënten dat tot nu toe werd behandeld, valt een effect niet uit te sluiten.

In geval van een sterke ovariumrespons, ofwel als gevolg van een sterke blootstelling aan gonadotropines in de vroege folliculaire fase of als gevolg van sterke ovariumresponsiviteit, kunnen premature LH-stijgingen eerder optreden dan op dag 6 van de stimulatie. De start van de behandeling met ganirelix op dag 5 kan deze premature LH-stijgingen verhinderen zonder het klinische resultaat in gevaar te brengen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerde studies van ganirelix met FSH, met een lang protocol van GnRH-agonisten als referentie, leverde de behandeling met het ganirelixbehandelingsschema een snellere follikelgroei op tijdens de eerste dagen van de stimulatie, maar de uiteindelijke cohort van groeiende follikels was iets kleiner en produceerde gemiddeld minder oestradiol. Dit verschillende patroon van follikelgroei vereist dat dosisaanpassingen van FSH gebaseerd worden op het aantal, en de omvang van groeiende follikels, eerder dan op de hoeveelheid circulerend oestradiol. Er werden geen vergelijkbare vergelijkende studies verricht met corifollitropine alfa met hetzij een GnRH-antagonist, hetzij een lang agonistprotocol.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters na meervoudige subcutane toediening van ganirelix (eenmaal daagse injectie) waren vergelijkbaar met die na één enkele onderhuidse dosis. Na herhaalde toediening van 0,25 mg/dag werden de evenwichtsconcentraties van ongeveer 0,6 ng/ml bereikt binnen 2 tot 3 dagen.

De farmacokinetische analyse wijst op een omgekeerde evenredigheid tussen het lichaamsgewicht en de serumconcentraties van ganirelix.

Absorptie

Na één enkele subcutane toediening van 0,25 mg stijgt de serumconcentratie van ganirelix snel, om een piek (C_{max}) te bereiken van ongeveer 15 ng/ml binnen 1 tot 2 uur (t_{max}). De biobeschikbaarheid van ganirelix na subcutane toediening is ongeveer 91%.

Biotransformatie

De voornaamste circulerende component in het plasma is ganirelix. Ganirelix is ook de voornaamste verbinding die in de urine teruggevonden wordt. De feces bevatten alleen metabolieten. De metabolieten zijn kleine peptidefragmenten gevormd door enzymatische hydrolyse van ganirelix op welbepaalde locaties. Het metabolietenprofiel van ganirelix bij mensen was vergelijkbaar met dat waargenomen bij dieren.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt ongeveer 13 uur en de klaring ongeveer 2,4 l/uur. De eliminatie voltrekt zich via de feces (ongeveer 75%) en urine (ongeveer 22%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Reproductiestudies uitgevoerd met ganirelix bij doses van 0,1 tot 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ subcutaan bij ratten en 0,1 tot 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ subcutaan bij konijnen wezen op een hogere drachtresorptie in de hoogste dosisgroepen. Er werden geen teratogene effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur
Mannitol
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)
IJsazijnzuur (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde injectiespuiten van kleurloos type I glas met 0,5 ml steriele, gebruiksklare, waterige oplossing, afgesloten met een chlorobutyl of bromobutyl rubberen zuigerstop en zuigerstaaf. Elke voorgevulde spuit is voorzien van een injectienaald (27G) met een synthetische rubberen naaldkap die in contact staat met de naald. De naaldkap is beschermd door een stijf kunststof naaldscherm.

Geleverd in dozen met 1 of 5 voorgevulde spuiten zoals hieronder gespecificeerd:

- 1 voorgevulde spuit
- 5 voorgevulde spuiten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Inspecteer de spuit vóór gebruik. Gebruik alleen injectiespuiten met heldere, partikelvrije oplossingen en uit onbeschadigde verpakkingen.

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

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

Theramex Ireland Ltd
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1,
Ierland

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

BE600800

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Goedkeuring datum: 11/2023