

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ganiran® 0,25 mg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält Ganirelixacetat, entsprechend 0,25 mg Ganirelix in 0,5 ml wässriger Lösung. Der Wirkstoff Ganirelix (als Acetat) (INN) ist ein synthetisches Decapeptid mit hoher antagonistischer Aktivität gegenüber dem natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Die Aminosäuren an den Positionen 1, 2, 3, 6, 8 und 10 des natürlichen GnRH-Decapeptids wurden substituiert, was zu [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et₂)⁶, L-hArg(Et₂)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH mit einem Molekulargewicht von 1570,3 führt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose wässrige Lösung mit einem pH-Wert zwischen 4,5 und 5,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Ganiran wird zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstieges bei Frauen, die sich einer COH unterziehen, angewendet. Die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation mit FSH oder Corifollitropin alfa kann an Tag 2 oder 3 der Menstruation begonnen werden. Ganirelix (0,25 mg) sollte einmal täglich subkutan injiziert werden, beginnend am 5. oder 6. Tag der FSH-Gabe bzw. 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. von der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und/oder der Estradiol-Konzentration im Blut. Der Beginn der Behandlung mit Ganirelix 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

Aufgrund 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Ganirelix wurden 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 Studienprotokoll vorgenommen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Ganiran 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.

In der Fertigspritze sind möglicherweise Luftblasen zu sehen. Dies ist nicht ungewöhnlich, und das Entfernen der Luftblase(n) ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder jedes andere GnRH-Analogon;
- mäßige oder schwere Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion;
- Schwangerschaft oder Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Besondere Vorsicht ist angebracht bei Frauen mit Anzeichen und Symptomen einer akuten Allergie. Im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung wurden, auch bereits bei Anwendung der ersten Dosis, Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen (sowohl generalisiert als auch lokal) unter Ganirelix berichtet, darunter Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischer Schock), Angioödem und Urtikaria (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion sollte Ganirelix abgesetzt und eine geeignete Behandlung durchgeführt werden. Aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen wird die Anwendung von Ganirelix bei Frauen mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen nicht empfohlen.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

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.

Ektope Schwangerschaft

Unfruchtbare Frauen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen, im Speziellen einer *In-vitro*-Fertilisation (IVF), haben oft Eileiteranomalien. Deshalb könnte die Häufigkeit von ektopen Schwangerschaften erhöht sein. Es ist daher wichtig, so früh wie möglich sonographisch festzustellen, ob eine intrauterine Schwangerschaft vorliegt.

Angeborene Missbildungen

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 Mehrlingsschwangerschaften. In klinischen Studien, in welchen mehr als 1.000 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.

Frauen mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg oder mehr als 90 kg

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganirelix bei Frauen mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg oder mehr als 90 kg sind nicht erwiesen (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

Natrium

Ganiran enthält 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 angewendeten Arzneimitteln, einschließlich histaminfreisetzer Arzneimittel, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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).

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.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachfolgende Tabelle 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassensystem und Häufigkeit klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100). Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (sehr selten, < 1/10.000) wurde aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung abgeleitet.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Andere gemeldete Nebenwirkungen sind der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen der ART zuzuschreiben, insbesondere Ödeme, Beckenschmerzen, Bauchblähung, OHSS (siehe Abschnitt 4.4), ektope 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 3, D-53175 Bonn, Website: 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 beim 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-Hormonantagonisten, ATC-Code: H01CC01

Wirkmechanismus

Ganirelix ist ein GnRH-Antagonist, der die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden durch kompetitive Bindung an die 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

| Systemorganklasse | Sehr häufig (≥ 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Sehr selten (< 1/10.000) |
|--|---|--------------------------------------|--|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag, Gesichtsschwellung, Dyspnoe, Anaphylaxie [einschließlich anaphylaktischer Schock], Angioödem und Urtikaria) ¹ ; Verschlechterung eines vorbestehenden Ekzems ² |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Übelkeit | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | lokale Hautreaktion an der Injektionsstelle (vorwiegend Rötung mit oder ohne Schwellung) ³ | Krankheitsgefühl | |

¹ Es wurden Fälle, auch bereits bei Anwendung der ersten Dosis, bei Patientinnen berichtet, denen Ganirelix gegeben wurde.

² Wurde bei einer Patientin nach der ersten Ganirelix-Dosis berichtet.

³ In klinischen Studien betrug, nach Angabe der Patientinnen, die Häufigkeit des Auftretens von zumindest einer mäßigen oder schweren lokalen Hautreaktion eine Stunde nach Injektion pro Behandlungszyklus bei Patientinnen, die mit Ganirelix behandelt wurden, 12 % und bei Patientinnen, die subkutan mit einem GnRH-Agonisten behandelt wurden, 25 %. Die lokalen Reaktionen klingen üblicherweise binnen 4 Stunden nach der Anwendung ab.

letzten Injektion wieder auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurück.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patientinnen, die sich einer kontrollierten ovariellen Stimulation unterzogen, betrug die mittlere Dauer der Ganirelix-Behandlung 5 Tage. Während der Ganirelix-Behandlung lag die durchschnittliche Inzidenz von LH-Anstiegen (> 10 I.E./l) mit gleichzeitigem Progesteron-Anstieg (> 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. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen, die bisher behandelt wurden, kann ein Effekt jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Im Falle einer starken ovariellen Reaktion, entweder aufgrund hoher Exposition gegenüber Gonadotropinen in der frühen Follikelphase oder aufgrund 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Estradiols. Ähnliche Vergleichsstudien zur Anwendung von Corifolotropin alfa in einem GnRH-Antagonisten- oder langen GnRH-Agonistenprotokoll wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter nach subkutaner Mehrfachdosierung (täglich eine Injektion) sind mit jenen nach einmaliger subkutaner Dosierung vergleichbar. Nach wiederholter Gabe von 0,25 mg/Tag wurden Steady-State-Spiegel von ungefähr 0,6 ng/ml innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht.

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

Resorption

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 0,25 mg steigen die Serumspiegel von Ganirelix rasch an und erreichen ihre maximale Konzentration (C_{max}) von etwa 15 ng/ml innerhalb von 1 bis 2 Stunden (t_{max}). Die Bioverfügbarkeit von Ganirelix nach subkutaner Applikation beträgt ungefähr 91 %.

Biotransformation

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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ungefähr 13 Stunden und die Clearance liegt bei etwa 2,4 l/h. Die Ausscheidung erfolgt über die Faeces (ca. 75 %) und den Urin (ca. 22 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen 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 der höchsten Dosierung. Es wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
Mannitol (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid-Lösung (0,4 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus farblosem Typ-I-Glas, die 0,5 ml sterile, gebrauchsfertige wässrige Lösung enthalten und mit einem Elastomerkolbenstopfen und einer Kolbenstange verschlossen sind. An jeder Fertigspritze ist eine Injektionsnadel (27G) befestigt, die mit einer elastomeren Nadelhülle abgedeckt ist, die mit der Nadel in Kontakt kommt. Die Nadelhülle ist durch einen starren Nadelschutz aus Kunststoff oder ein integriertes Sicherheitssystem geschützt.

Verfügbar in Packungen mit 1 oder 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 Fertigspritze vor der Anwendung. Verwenden Sie nur Spritzen aus unbeschädigten Packungen mit klarer, partikel-freier Lösung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare Germany GmbH
Mariendorfer Damm 3
12099 Berlin
Telefon: +49 30 408199-0
Telefax: +49 30 408199-100
E-Mail: medizin@besins-healthcare.com
www.besins-healthcare.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005357.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt