

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ganirelix Gedeon Richter 0,25 mg/0,5 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој претходно наполнет шприц содржи 0,25 mg ганиреликс во 0,5 ml воден раствор. Активната супстанција ганиреликс (вообичаено име) е синтетички декапептид со силна антагонистичка активност кон природно создадениот гонадотропин-ослободувачки хормон (GnRH). Аминокиселините на позициите 1, 2, 3, 6, 8 и 10 од природниот декапептид на GnRH се заменети и тоа доведува до [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH со молекуларна тежина од 1570,4.

За целосна листа на ексципиенси, видете Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање (инјекција).

Просирен и безбоен раствор со pH-вредност од 4,8 до 5,2 и осмоларност од 260 до 300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Ganirelix Gedeon Richter е индициран за превенција од предвремен пораст на лутеинизирачки хормон (LH) кај жени подложени на контролирана оваријална хиперстимулација (COH) со техники за асистирана репродукција (ART).

Во клинички испитувања ганиреликс се употребувал со рекомбинантен, хуман, фоликуло-стимулирачки хормон (FSH) или корифолитропин алфа, постојан стимуланс на фоликулите.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Ganirelix Gedeon Richter треба да го препишува само специјалист со доволно искуство во лекување неплодност.

Дозирање

Ganirelix се употребува за спречување на предвремен пораст на LH кај жените подложени на COH. Контролираната оваријална хиперстимулација со FSH или со корифолитропин може да започне на 2 или 3-от ден од менструацијата. Ganirelix Gedeon Richter (0,25 mg) треба да се инјектира поткожно и еднаш дневно, почнувајќи од 5 или 6-от ден од администрацијата FSH или на 5 или 6-от ден од администрацијата корифолитропин алфа. Почетниот ден за примање ганиреликс зависи од оваријалната реакција, т.е. бројот и големината на растечките фоликули и/или количината на циркулирачки естрадиол. Започнувањето со ганиреликс може и да се одложи ако нема раст на фоликулите, иако клиничкото искуство се базира врз тоа да започне примената на ганиреликс на 5 или 6-от од стимулацијата.

Ganirelix и FSH треба да се администрираат приближно во исто време. Меѓутоа, овие лекови не треба да се употребуваат заедно и треба да се користат различни места за инјектирање. Прилагодувањето на дозата од FSH треба повеќе да се базира врз бројот и големината на растечките фоликули отколку на количината на циркулирачки естрадиол (Види Дел 5.1).

Дневниот третман со ганиреликс треба да продолжи до денот кога ќе се создадат фоликули со соодветна големина. Конечно созревање на фоликулите може да се поттикне преку администрирање хуман хорионичен гонадотропин (hCG).

Време на последна инјекција

Поради полуживотот на ганиреликс, времето помеѓу двете инјекции со ганиреликс, како и времето помеѓу последната инјекција со ганиреликс и инјекцијата со hCG не треба да надминува 30 часа, бидејќи во спротивно може да се јави предвремен пораст на LH. Поради тоа, кога инјектирате ганиреликс наутро, третманот треба да продолжи со ганиреликс во текот на целиот период на третман со гонадотропин, вклучувајќи го и денот кога започнала овулацијата. Кога инјектирате ганиреликс попладне, последната инјекција со ганиреликс треба да ја примите попладнето пред денот кога започнала овулацијата.

Докажано е дека ганиреликс е безбеден и ефикасен кај жени подложени на повеќе циклуси со третман.

Не е испитана потребата за поддршка на лутеалната фаза во циклусите со употреба на ганиреликс. Во клинички испитувања, дадена е поддршка на лутеалната фаза во зависност од практиките во центрите за испитување или во зависност од клиничкиот протокол.

Посебни популации

Бубрежно оштетување

Нема податоци во врска со употребата на ганиреликс кај испитаници со бубрежно оштетување затоа што тие биле исклучени од клиничките студии. Поради тоа, употребата на ганиреликс е контраиндицирана кај пациентки со умерено или тешко оштетување на бубрезите (Види Дел 4.3).

Хепатално оштетување

Нема податоци во врска со употребата на ганиреликс кај испитаници со хепатално оштетување затоа што тие биле исклучени од клиничките студии. Поради тоа, употребата на ганиреликс е контраиндицирана кај пациентки со умерено или тешко оштетување на црниот дроб (Види Дел 4.3).

Детска популација

Нема податоци за употреба на Ganirelix Gedeon Richter кај детска популација.

Начин на администрација

Ganirelix Gedeon Richter треба да се администрира поткожно, а се препорачува да биде во горниот дел од ногата. Местото на инјектирање треба да се менува за да се спречи липоатрофија. Пациентката или нејзиниот партнер можат сами да ставаат инјекции со Ganirelix Gedeon Richter ако се соодветно информирани и имаат кој да им даде стручен совет.

За информации во врска со лекот пред администрирање, Ве молиме видете во Дел 6.6 и во насоките за употреба кои се на крајот од Упатството за употреба на лекот.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексипиенсите наведени во Дел 6.1.
- Хиперсензитивност на гонадотропин-ослободувачкиот хормон (GnRH) или некој друг аналог на GnRH.
- Умерено или тешко нарушување на бубрежната или хепаталната функција.
- Бременост или доење.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Реакција на хиперсензитивност

Треба особено да се внимава кај жени со знаци и симптоми на активна алергија. По ставањето во промет на лекот, пријавени се случаи на реакции на хиперсензитивност (и општи и локални) при употребата на ганиреликс уште при првата доза. Овие настани вклучувале анафилакса (вклучувајќи анафилактичен шок), ангиоедем и уртикарија (Види Дел 4.8). Доколку постои сомнеж за реакција на хиперсензитивност, треба да се прекине третманот со ганиреликс и да се продолжи со соодветен третман. Поради отсуство на клинички податоци, третманот со ганиреликс не се препорачува кај жени со тешки состојби на алергии.

Синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS)

OHSS може да се појави во текот на оваријалната стимулација или по неа. OHSS мора да се смета како внатрешен ризик од стимулација со гонадотропин. OHSS треба да се третира симптоматски, на пр. со одмор, интравенска инфузија со раствор од електролити или колоиди и хепарин.

Ектопична бременост

Бидејќи неплодните жени се подложуваат на асистирана репродукција, а особено *ин витро* фертилизација (IVF), кај нив често се јавуваат абнормалности на јајцеводите, па може да се зголеми зачестеноста на вонматерична бременост. Поради овие причини е важно да се провери со ултразвук дали бременоста е интраутерина.

Конгенитални малформации

Зачестеноста на конгенитални малформации по третмани со технологија за асистирана репродукција (ART) може да биде повисока отколку по спонтано зачнување. Постои мислење дека ова се должи на разликите во карактеристиките на родителите (на пр. возраст на мајката, карактеристики на спермата) и со повисока зачестеност на повеќе бремености. Во клинички студии во кои се испитуваале повеќе од 1000 новороденчиња е покажано дека зачестеноста на конгенитални малформации кај деца родени по третман со COH користејќи ганиреликс е споредлив со пријавениот резултат по третман со COH користејќи агонист на GnRH.

Жени со телесна тежина помала од 50 kg или поголема од 90 kg

Кај жени со телесна тежина помала од 50 kg или поголема од 90 kg не е утврдена безбедноста и ефикасноста на ганиреликс (Види Дел 5.1 и 5.2).

Ексипиенс

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по инјекција, што е практично „без натриум“.



4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракции

Не се изведени студии за интеракција.

Можноста за интеракции со често користени лекови, вклучувајќи лекови што ослободуваат хистамин, не можат да бидат исклучени.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема соодветни податоци за употребата на ганиреликс кај бремени жени.

Кај животни, изложеноста на ганиреликс за време на имплантација довела до ресорпција на леглото (Види Дел 5.3). Релевантноста на овие податоци кај луѓе е непозната.

Доење

Не е познато дали ганиреликс се излачува во мајчиното млеко.

Употребата на Ganirelix Gedeon Richter е контраиндицирана во текот на бременоста и доењето (Види Дел 4.3).

Плодност

Ганиреликс се употребува за третман на жени подложени на контролирана оваријална хиперстимулација во програми за асистирани репродукција. Ганиреликс се употребува за спречување на предвремен раст на LH којшто инаку може да се појави кај овие жени за време на оваријалната стимулација. За дозирањето и начинот на администрација, Види Дел 4.2.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема изведени студии за ефектите врз возењето и ракувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Во табелата долу се прикажани сите несакани реакции кај жени третирани со ганиреликс во клинички испитувања со употреба на ресFSH за оваријална стимулација. Се очекува дека несаканите реакции поврзани со ганиреликс кој употребува кориголитропин за оваријална стимулација да бидат слични.

Табеларен преглед на несакани дејства

Несаканите дејства се класифицирани според класата на системскиот орган и зачестеноста од MedDRA; многу чести ($\geq 1/10$), чести (од $\geq 1/100$ до $< 1/10$), ретки (од $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$). Зачестеноста на реакциите на хиперсензитивност (многу ретки, $< 1/10,000$) била одредена по ставањето на лекот во промет.

Класа на системски органи	Зачестеност	Несакана реакција
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретки	Реакции на хиперсензитивност (вклучувајќи осип, оток на лицето, диспнеја, анафилакса [вклучувајќи анафилактичен шок], ангиоедем и уртикарија) ¹ Влошување на веќе постоечката егзема ²

Нарушувања на нервниот систем	Ретки	Главоболка
Гастроинтестинални нарушувања	Ретки	Гадење
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Многу чести	Локална кожна реакција на местото од инјекцијата (главно црвенило, со или без оток) ³
	Ретки	Слабост

¹ Пријавени се случаи кај пациентки со администриран ганиреликс уште од првата доза.

² Пријавено е кај еден испитаник по првата доза со ганиреликс.

³ Во клиничките испитувања, еден час по инјекцијата, зачестеноста на барем една умерена или тешка локална реакција на кожата по циклус на третман, како што е пријавено од пациентки, била 12 % кај пациентки третирани со ганиреликс и 25 % кај пациентки третирани поткожно со агонист на GnRH. Локалните реакции главно исчезнуваат во рок од 4 часа по администрирањето.

Опис на избрани несакани реакции

Други пријавени несакани реакции се поврзани со третманот за контролирана оваријална хиперстимулација за ART, забележана болка во пределот на карлицата, абдоминална надуеност, OHSS (Види Дел 4.4), ектопична бременост и спонтан абортус.

Пријавување во случај на сомневање за несакани реакции

По добивање на одобрение за ставање на лекот во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите можни сомневања за несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирање кај луѓето може да предизвика продолжено времетраење на дејството. Нема достапни податоци за акутна токсичност на ганиреликс кај луѓе. Клинички студии со поткожно администрирање ганиреликс во поединечни дози со најмногу до 12 mg не покажале системски несакани реакции. Во испитувањата за акутна токсичност кај стаорци и мајмуни, неспецифични симптоми за токсичност како што се хипотензија и брадикардија биле забележани само по интравенско администрирање ганиреликс со над 1 и 3 mg/kg, соодветно. Во случај на предозирање, третманот со ганиреликс треба (привремено) да се прекине.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Хормони и аналози на хипофизата и хипоталамусот, анти-гонадотропин-ослободувачки хормони, АТС-код: H01CC01

Механизам на дејство

Ганиреликс е антагонист на GnRH, кој ја модулира хипоталамусно-хипофизно-гонадалната оска преку конкурентно врзување со рецепторите на GnRH во хипофизата. Како резултат на тоа,



настанува брза, длабока и реверзибилна супресија на ендогени гонадотропини без почетна стимулација како од агонисти на GnRH. По администрација на повеќе дози ганиреликс од 0,25 mg кај жени-волонтери, концентрациите во серум на LH, FSH и E₂ биле максимално намалени за 74 %, 32 % и 25 % по 4, 16 и 16 часа по инјекцијата, соодветно. Нивото на хормон во серум се вратил на вредностите пред третманот во рок од два дена по последната примена инјекција.

Фармакодинамски ефекти

Кај пациентките подложени на контролирана оваријална стимулација, средното времетраење на третманот со ганиреликс бил 5 дена. Во текот на третманот со ганиреликс, просечната зачестеност на LH се зголемил (> 10 IU/l) со истовремен пораст на прогестеронот (> 1 ng/ml) била 0,3-1,2 % споредено со 0,8 % за време на третманот со агонист на GnRH.

Имало тенденција кон зголемена зачестеност на LH и пораст на прогестеронот кај жени со поголема телесна тежина (> 80 kg), но не бил забележан ефект врз клиничкиот исход. Меѓутоа, врз основа на малиот број пациентки третирани досега, не може да се исклучи некаков ефект.

Во случај на голема оваријална реакција, или како резултат на висока изложеност на гонадотропини во раната фоликуларна фаза или како резултат на висока оваријална реакција, предвремен пораст на LH може да се појави порано од 6-от ден од стимулацијата. Иницирањето третман со ганиреликс на 5-от ден може да го спречи предвремениот раст на LH без нарушување на клиничкиот исход.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во контролирани студии за ганиреликс со FSH, употреба на долг протокол за агонист на GnRH како референт, третман со режим на ганиреликс довел до побрз раст на фоликулите во текот на првите денови од стимулацијата, но конечна група на растечки фоликули била нешто помала и произвела во просек помалку естрадиол. Оваа различна шема на раст на фоликулите бара прилагодувањето на дозите од FSH да биде засновано врз бројот и големината на растечките фоликули отколку на количината на циркулирачки естрадиол. Не се спроведени слични споредбени студии со кориголитропин алфа користејќи или антагонист на GnRH или долг протокол со друг антагонист.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетски параметри после повеќе поткожни дози со ганиреликс (една инјекција дневно) биле слични на добиените параметри по една поткожна доза. По повторно дозирање од 0,25 mg/ден, нивоата на стабилна состојба од приближно 0,6 ng/ml биле достигнати во рок од 2 до 3 дена.

Фармакокинетската анализа укажува на обратен однос помеѓу телесната тежина и серумската концентрација на ганиреликс.

Апсорпција

Само по една поткожна администрација од 0,25 mg, нивото во серум на ганиреликс нагло расте и достигнало максимум (C_{max}) од приближно 15 ng/ml во рок од 1 до 2 часа (t_{max}). Биолошката расположливост на ганиреликс по поткожна администрација била приближно 91 %.

Биотрансформација

Главната циркулирачка компонента во плазмата е ганиреликс. Ганиреликс е, исто така, главното соединение што се наоѓа во урината. Фецесот содржи само метаболити.



Метаболитите се мали пептидни фрагменти настанати со ензимска хидролиза на ганиреликс на ограничени места. Профилот на метаболитите на ганиреликс кај луѓето бил сличен со профилот откриен кај животните.

Елиминација

Полуживотот на елиминација ($t_{1/2}$) е приближно 13 часа, а клиренсот е приближно 2,4 l/h. Екскреција се врши преку фецесот (приближно 75 %) и урината (приближно 22 %).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци покажуваат дека не постои опасност за луѓето врз основа на фармаколошката безбедност, токсичноста од повторена доза и генотоксичност.

Испитувања за репродукција спроведени со ганиреликс со дози од 0,1 до 10 µg/kg/ден поткожно кај стаорци и 0,1 до 50 µg/kg/ден поткожно кај зајаци покажале зголемена ресорпција во леглото во групите со најголема доза. Не се забележани никакви тератогени ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Глацијална оцетна киселина

Манитол (E 421)

Вода за инјекција

Натриум хидроксид (за приспособување на pH-вредноста)

6.2 Инкомпатибилност

Бидејќи нема студии за компатибилност, овој лек не смее да се употребува заедно со други лекови.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост при складирање

Не замрзнувајте.

Чувајте го во оригиналното пакување за да го заштитите од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакување

Лекот е наполнет во стаклен шприц со игла од нерѓосувачки челик, затворен со затворац за клипот и со држач за клипот. Иглата за инјектирање се доставува со цврст штитник за игла.

Големини на пакувања од 1 претходно наполнет шприц и 6 претходно наполнети шприцеви.

Не мора сите големини на пакување да бидат достапни за продажба.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и ракување



Секој претходно наполнет шприц е наменет само за една употреба.

За администрација на овој лек се потребни туфери со алкохол, гази и сад за остри предмети, но не се вклучени во пакувањето.

Треба да се преземат мерки на претпазливост пред ракување и администрирање на лекот

Шприцот треба да се провери пред употреба. Користете исклучиво шприцеви со просирен раствор без никакви честички и од неоштетени садови за чување.

Пред да го употреби овој лек за прв пат, пациентката треба внимателно да ги прочита упатствата на крајот од Упатство за употреба на лекот каде што се дадени упатства за начинот на администрирање на Ganirelix Gedeon Richter.

Во претходно наполнетиот шприц може да забележите воздушно меурче(иња). Тоа е очекувано и нема потреба од отстранување на воздушното меурче(иња).

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

Неискористените шприцеви треба да се фрлат во сад за фрлање остри предмети.

7. Носител на одобрението за ставање на лек во промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ ул. Јадранска магистрала бр.31, 1000 Скопје

8. Број и датум на решение за промет

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет

10. Датум на последна ревизија на текстот

Март 2023

