

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ganireliks Theramex 0,25 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje ganireliks acetat, ki ustreza 0,25 mg ganireliksa v 0,5 ml vodne raztopine. Učinkovina ganireliks (v obliki acetata) (INN) je sintetični dekaeptid z močnim antagonističnim delovanjem za naravni gonadotropin sproščujoči hormon (GnRH - gonadotropin releasing hormone). Aminokisline na mestih 1, 2, 3, 6, 8 in 10 naravnega dekaeptida GnRH so zamenjane tako, da nastane [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, z molekulsko maso 1570,3.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
bistra in brezbarvna raztopina s pH vrednostjo 4,5–5,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ganireliks je indiciran za preprečevanje prezgodnjih vrhov sproščanja luteinizirajočega hormona (LH) pri ženskah, ki se zdravijo z nadzorovano hiperstimulacijo jajčnikov (COH - controlled ovarian hyperstimulation) pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART - assisted reproduction techniques).

V kliničnih študijah so ganireliks uporabljali skupaj z rekombinantnim folikle stimulirajočim hormonom (FSH) ali korifolitropinom alfa, dolgo delujočim stimulatorjem foliklov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ganireliks sme predpisati le specialist, ki je izkušen v zdravljenju neplodnosti.

Odmerjanje

Ganireliks se uporablja za preprečevanje prezgodnjih vrhov sproščanja LH pri ženskah, ki se zdravijo z nadzorovano hiperstimulacijo jajčnikov (COH). Nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov s FSH ali korifolitropinom alfa se lahko začne na 2. ali 3. dan menstruacije. Ganireliks (0,25 mg) je treba injicirati subkutano enkrat na dan, z začetkom na 5. ali 6. dan dajanja FSH oziroma na 5. ali 6. dan po dajanju korifolitropina alfa. Začetek dajanja ganireliksa je odvisen od odziva jajčnikov, tj. števila in velikosti rastočih foliklov in/ali količine estradiola v krvi. Začetek zdravljenja z ganireliksom se lahko zakasni, če ni rasti folikla, vendar klinične izkušnje temeljijo na začetku uporabe ganireliksa na 5. ali 6. dan stimulacije.

Ganireliks in FSH je treba aplicirati približno ob istem času, vendar se zdravil ne sme mešati v isti brizgi, potrebno pa je tudi uporabiti različni mesti injiciranja.

Prilagoditev odmerka FSH naj raje temelji na številu in velikosti rastočih foliklov, kot na količini estradiola v krvi (glejte poglavje 5.1).

Dnevno odmerjanje ganireliksa je treba nadaljevati toliko časa, da se pojavi zadostno število foliklov primerne velikosti. Končno zorenje foliklov se lahko sproži z dodajanjem humanega horionskega gonadotropina (hCG - human chorionic gonadotropin).

Kdaj dati zadnjo injekcijo

Zaradi razpolovnega časa ganireliksa časovni razmik med dvema injekcijama ganireliksa ter časovni razmik med zadnjo injekcijo ganireliksa ter injekcijo hCG ne sme presegati 30 ur, ker lahko v nasprotnem primeru nastopi prezgodnji vrh sproščanja LH. Če se ganireliks injicira zjutraj, naj se zdravljenje z njim nadaljuje ves čas zdravljenja z gonadotropinom, vključno z dnevom, ko se sproži ovulacija. Če pa se ganireliks injicira popoldan, je treba dati zadnjo injekcijo ganireliksa popoldan, dan pred sprožitvijo ovulacije.

Ganireliks se je izkazal za varno in učinkovito zdravilo pri ženskah, zdravljenih z večimi cikli zdravljenj.

Potrebe po podpori lutealne faze v ciklusu z uporabo ganireliksa niso raziskovali. V kliničnih študijah so dajali podporo lutealne faze glede na prakso raziskovalnega centra ali glede na klinični protokol.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Uporaba ganireliksa pri bolnicah z okvaro ledvic še ni bila preskušena, ker so le-te izključili iz kliničnih študij. Uporaba ganireliksa je zato kontraindicirana pri bolnicah z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Uporaba ganireliksa pri bolnicah z okvaro jeter še ni bila preskušena, ker so le-te izključili iz kliničnih študij. Uporaba ganireliksa je zato kontraindicirana pri bolnicah z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Ganireliks ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Ganireliks je treba injicirati subkutano, najbolje v stegno. Mesto injiciranja spreminjajte, da preprečite atrofijo maščevja. Bolnica ali njen partner lahko tudi sama injicirata ganireliks pod pogojem, da sta bila ustrezno poučena o tem in se imata možnost posvetovati s strokovnjakom. V napolnjeni injekcijski brizgi je lahko viden en ali več zračnih mehurčkov. To je pričakovano in odstranjevanje zračnih mehurčkov ni potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na gonadotropin sproščujoči hormon (GnRH) ali kateri drug analog GnRH,
- zmerna ali huda okvara delovanja ledvic ali jeter,
- nosečnost ali dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Posebna previdnost je potrebna pri ženskah z znaki in simptomi aktivnih alergijskih stanj. V obdobju spremljanja po začetku trženja ganireliksa so poročali o primerih preobčutljivostnih reakcij (generaliziranih in lokalnih) že pri prvem odmerku. Ti primeri so vključevali anafilaksijo (vključno z anafilaktičnim šokom), angioedem in urtikarijo (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z ganireliksom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj uporaba ganireliksa ni priporočljiva za ženske s hudimi alergijami.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS - ovarian hyperstimulation syndrome)

Med stimulacijo jajčnikov ali po njej se lahko pojavi sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). OHSS je treba šteti za pričakovano tveganje pri stimulaciji z gonadotropini. OHSS je treba zdraviti simptomatsko, to je s počitkom, intravensko infuzijo elektrolitov ali s koloidi in heparinom.

Zunajmaternična nosečnost

Ker imajo neplodne ženske v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo, posebno pri zunajtelesni oploditvi (IVF - in vitro fertilisation), pogosto prizadete jajcevode, je pri njih povečana pogostnost zunajmaternične nosečnosti, zato je zgodnja ultrazvočna preiskava, ki potrjuje maternično nosečnost, pomembna.

Kongenitalne malformacije

Pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART) je lahko pogostnost prirojenih malformacij večja kot po spontani zanositvi. Menijo, da je to posledica razlik v lastnostih staršev (npr. starost matere, značilnosti spermijev) in povečane pogostnosti večplodnih nosečnosti. Klinične študije, v katerih so preiskovali več kot 1000 novorojenčkov, so pokazale, da je pogostnost kongenitalnih malformacij pri otrocih, ki so bili rojeni po zdravljenju s COH z uporabo ganireliksa primerljiva s tistimi, o katerih so poročali po zdravljenju s COH z uporabo GnRH agonistov.

Ženske s telesno maso manj kot 50 kg ali več kot 90 kg

Varnost in učinkovitost ganireliksa nista bili dokazani pri ženskah s telesno maso, manjšo od 50 kg ali večjo od 90 kg (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na injekcijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Možnosti za pojav interakcij s pogosto uporabljenimi zdravili, vključno s tistimi zdravili, ki sproščajo histamin, ni mogoče izključiti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ganireliksa pri nosečnicah.

Pri živalih so ugotovili, da je izpostavljenost ganireliksu v času implantacije povzročila resorpcijo

zarodkov (glejte poglavje 5.3). Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Dojenje

Ni znano, ali se ganireliks izloča v materino mleko.

Uporaba ganireliksa je kontraindicirana v času nosečnosti in dojenja (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ganireliks se uporablja pri ženskah, ki se zdravijo z nadzorovano hiperstimulacijo jajčnikov pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Ganireliks se uporablja za preprečevanje prezgodnjih vrhov sproščanja luteinizirajočega hormona (LH), ki bi lahko sicer nastali pri teh ženskah med stimulacijo jajčnikov.

Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V spodnji preglednici so prikazani vsi neželeni učinki pri ženskah, zdravljenih z ganireliksom v kliničnih študijah, v katerih je bil za stimulacijo jajčnikov uporabljen rekombinantni FSH (recFSH - recombinant FSH). Pričakuje se, da so neželeni učinki pri uporabi ganireliksa in korifolitropina alfa za stimulacijo jajčnikov podobni.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni v skladu s klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih in po pogostnosti; zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Pogostnost preobčutljivostnih reakcij (zelo redke, $< 1/10\,000$) so ugotovili iz nadzora v obdobju trženja.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, otekanjem obraza, dispnejo, anafilaksijo [vključno z anafilaktičnim šokom], angioedemom in urtikarijo) ¹ poslabšanje že obstoječega ekcema ²
Bolezni živčevja	občasni	glavobol
Bolezni prebavil	občasni	navzea
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	lokalne kožne reakcije na mestu injiciranja (predvsem pordelost z ali brez otekline) ³
	občasni	slabo počutje

¹ O teh primerih so poročali pri bolnikih po prejetju prvega odmerka ganireliksa.

² Poročano pri eni osebi po prejetju prvega odmerka ganireliksa.

³ V kliničnih študijah je bila eno uro po injiciranju pogostnost najmanj ene zmerne ali hude lokalne kožne reakcije na ciklus zdravljenja, o katerih so poročale bolnice, 12 % pri bolnicah, zdravljenih z ganireliksom, in 25 % pri bolnicah, zdravljenih subkutano z agonistom GnRH. Lokalne reakcije so v splošnem izginile v 4 urah po aplikaciji.

Opis izbranih neželenih učinkov

Drugi poročani neželeni učinki so povezani z nadzorovano hiperstimulacijo jajčnikov pri postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART), predvsem bolečine v medenici, napihnjenost trebuha, OHSS (glejte poglavje 4.4), ektopična nosečnost in spontani splav.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh lahko preveliko odmerjanje povzroči podaljšano delovanje zdravila.

Podatkov o akutni toksičnosti ganireliksa pri ljudeh ni na voljo. Klinične študije z ganireliksom pri enkratnem subkutanem odmerku do 12 mg niso pokazale sistemskih neželenih učinkov. V študijah akutne toksičnosti pri podganah in opicah so nespecifične toksične simptome, kot sta hipotenzija in bradikardija, opazili samo po intravenskem dajanju ganireliksa v odmerku nad 1 mg oziroma 3 mg/kg.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z ganireliksom (začasno) prekiniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, antagonist gonadotropin sproščajočih hormonov, oznaka ATC: H01CC01.

Mehanizem delovanja

Ganireliks je antagonist GnRH, ki vpliva na hipotalamo-hipofizno-gonadno os s kompetitivno vezavo na receptorje GnRH v hipofizi. Posledica tega je hitro, temeljito in reverzibilno zaviranje endogenih gonadotropinov brez začetne stimulacije, ki jo povzročajo agonisti GnRH. Po večkratnih 0,25 mg odmerkih ganireliksa prostovoljkam so se serumske koncentracije LH, FSH in E2 zmanjšale za največ 74 %, 32 % in 25 % v 4, 16 in 16 urah po injiciranju. Serumske koncentracije hormonov so se vrnile na vrednosti pred zdravljenjem v dveh dneh po zadnji injekciji.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnicah, ki so bile vključene v postopek nadzorovane stimulacije jajčnikov, je bila mediana vrednost dolžine zdravljenja z ganireliksom 5 dni. Med zdravljenjem z ganireliksom je bila povprečna incidenca zvišanja vrednosti LH (> 10 i.e./l) s sočasnim zvišanjem vrednosti progesterona (> 1 ng/ml) 0,3–1,2 % v primerjavi z 0,8 % med zdravljenjem z agonistom GnRH. Ženske z večjo telesno maso (> 80 kg) so bile nagnjene k večji pogostnosti zvišanja vrednosti

LH in progesterona, vendar niso opazali nobenega učinka na klinični izid. Kljub temu pa na podlagi majhnega števila doslej zdravljenih bolnic ni mogoče izključiti določenega vpliva telesne mase.

V primeru močnega odziva jajčnikov, bodisi zaradi izpostavljenosti veliki koncentraciji gonadotropinov v zgodnji folikularni fazi ali kot posledica velike odzivnosti samih jajčnikov, lahko pride do prezgodnjega zvišanja koncentracije LH prej kot na 6. dan stimulacije. Z začetkom zdravljenja z ganireliksom na 5. dan stimulacije se lahko prezgodnje zvišanje koncentracije LH prepreči, ne da bi pri tem ogrozili klinični izid zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

V kontroliranih študijah z uporabo ganireliksa s FSH in uporabo dolgega protokola agonista GnRH kot referenčnega zdravila, je zdravljenje z ganireliksom povzročilo hitrejšo rast foliklov v prvih dneh stimulacije, vendar pa je bilo končno skupno število rastočih foliklov nekoliko manjše, s povprečno manjšo količino estradiola. Zaradi različnega načina rasti foliklov je treba odmerek FSH raje prilagoditi glede na število in velikost rastočih foliklov, kot glede na količino estradiola v krvi. Podobne primerjalne študije s korifolitropinom alfa in uporabo bodisi antagonist GnRH ali protokola z dolgo delujočim agonistom niso bile izvedene.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri po večkratnih subkutanah odmerkih ganireliksa (injiciranje enkrat dnevno) so bili podobni parametrom po enkratnem subkutanem odmerku. Po večkratnem odmerjanju 0,25 mg/dan so bile vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,6 ng/ml dosežene v 2 do 3 dneh.

Analiza farmakokinetike kaže na obratno sorazmerje med telesno maso in serumskimi koncentracijami ganireliksa.

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem odmerku 0,25 mg, serumske koncentracije ganireliksa hitro narastejo in dosežejo maksimalno koncentracijo (C_{max}) približno 15 ng/ml v 1 do 2 urah (t_{max}). Biološka uporabnost ganireliksa po subkutanem dajanju je približno 91 %.

Biotransformacija

Glavna komponenta, ki kroži v plazmi, je ganireliks. Ganireliks je tudi glavna spojina, ki se pojavi v urinu. V blatu se pojavijo le presnovki. Presnovki so majhni peptidni fragmenti, ki nastanejo pri encimski hidrolizi ganireliksa na omejenih predelih. Profil presnovkov ganireliksa pri človeku je podoben profilu pri živalih.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 13 ur in očistek približno 2,4 l/h. Zdravilo se izloča z blatom (približno 75 %) in urinom (približno 22 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene s subkutanimi odmerki ganireliksa od 0,1 µg/kg/dan do 10 µg/kg/dan pri podganah in z odmerki od 0,1 µg/kg/dan do 50 µg/kg/dan pri kuncih so pokazale povečano resorpcijo zarodkov pri skupinah, ki so prejemale največje odmerke. Teratogenih učinkov niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koncentrirana očetna kislina
manitol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
koncentrirana očetna kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebine

Napolnjene injekcijske brizge so izdelane iz brezbarvnega stekla tipa I in vsebujejo 0,5 ml sterilne, za uporabo pripravljene vodne raztopine ter zaprte z elastomernim batnim zamaškom in batnico. Vsaka napolnjena injekcijska brizga je opremljena z injekcijsko iglo (27 G), ki je zaščitena z elastomernim pokrovčkom igle, ki se stika z iglo. Pokrovček igle je zaščiten s plastičnim togim ščitnikom igle ali z vgrajenim varnostnim sistemom.

Pakirano v škatlah z 1 brizgo ali 5 napolnjenimi injekcijskimi brizgami kot je navedeno spodaj:

- 1 napolnjena injekcijska brizga
- 5 napolnjenih injekcijskih brizg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo je treba injekcijsko brizgo pregledati. Uporabite samo injekcijske brizge z bistro raztopino, brez vidnih delcev in iz nepoškodovanih vsebnikov.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House, Spencer Dock, Park Lane
Dublin 1
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 11. 2023

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 5. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2026