

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ganireliks Theramex 0,25 mg/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,25 mg ganireliksa u 0,5 ml vodene otopine. Djelatna tvar ganireliks (u obliku acetata) (INN) je sintetski dekaeptid s jakim antagonističkim djelovanjem na prirodni gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. *gonadotrophin releasing hormone*, GnRH). Aminokiseline na pozicijama 1, 2, 3, 6, 8 i 10 prirodnog dekaeptida GnRH zamijenjene su te je nastao [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, molekularne mase 1570,3.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra i bezbojna vodena otopina, pH vrijednosti 4,5 - 5,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ganireliks je indiciran za prevenciju prijevremenog naglog porasta razine luteinizirajućeg hormona (LH) u žena koje se podvrgavaju kontroliranoj hiperstimulaciji jajnika u sklopu postupaka potpomognute oplodnje.

U kliničkim se ispitivanjima ganireliks primjenjivao uz rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (FSH) ili korifolitropin alfa, kontinuirani stimulator folikula.

4.2 Doziranje i način primjene

Ganireliks smije propisivati samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju neplodnosti.

Doziranje

Ganireliks se koristi za prevenciju prijevremenog naglog porasta razine LH-a u žena koje se podvrgavaju kontroliranoj hiperstimulaciji jajnika. Kontrolirana hiperstimulacija jajnika FSH-om ili korifolitropinom alfa može započeti 2. ili 3. dana menstruacijskog ciklusa. Ganireliks (0,25 mg) treba primijeniti supkutanom injekcijom jedanput na dan, počevši od 5. ili 6. dana primjene FSH-a ili 5. ili 6. dana nakon primjene korifolitropina alfa. Prvi dan primjene ganireliksa ovisi o odgovoru jajnika, tj. o broju i veličini folikula koji se razvijaju i/ili količini estradiola u cirkulaciji. Iako se kliničko iskustvo temelji na započinjanju primjene ganireliksa 5. ili 6. dana stimulacije, primjena ganireliksa može se odgoditi ako nema rasta folikula.

Ganireliks i FSH treba primjenjivati približno u isto vrijeme. Međutim, ti se lijekovi ne smiju miješati.

moraju se injicirati na različitim mjestima.

Prilagodbe doze FSH-a treba temeljiti na broju i veličini folikula koji se razvijaju, a ne na količini estradiola u cirkulaciji (vidjeti dio 5.1).

Svakodnevno liječenje ganireliksom treba nastaviti sve do dana kada je prisutan dovoljan broj folikula odgovarajuće veličine. Konačno sazrijevanje folikula može se potaknuti primjenom ljudskog korionskog gonadotropina (hCG).

Vrijeme primjene posljednje injekcije

Zbog poluvijeka ganireliksa razdoblje između dviju injekcija ganireliksa kao i razdoblje između posljednje injekcije ganireliksa i injekcije hCG-a ne smije premašiti 30 sati jer u protivnom može doći do prijevremenog naglog porasta razine LH-a. Stoga, ako se ganireliks injicira ujutro, liječenje ovim lijekom treba nastaviti za cijelog trajanja liječenja gonadotropinom, uključujući i dan kada se izaziva ovulacija. Kad se ganireliks injicira poslijepodne, posljednju injekciju ovog lijeka treba dati poslijepodne, dan prije izazivanja ovulacije.

Ganireliks se pokazao sigurnim i učinkovitim u žena koje su završile više ciklusa liječenja.

Nije se ispitivala potreba za podrškom lutealnoj fazi u ciklusima u kojima se koristio ganireliks. U kliničkim ispitivanjima podrška lutealnoj fazi davala se sukladno praksi pojedinog ispitivačkog centra ili prema kliničkom protokolu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva s primjenom ganireliksa u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer one nisu bile uključene u klinička ispitivanja. Stoga je primjena ganireliksa kontraindicirana u bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva s primjenom ganireliksa u osoba s oštećenjem jetrene funkcije jer one nisu bile uključene u klinička ispitivanja. Stoga je primjena ganireliksa kontraindicirana u bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ganireliksa u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Ganireliks treba primjenjivati supkutano, po mogućnosti u natkoljenicu. Potrebno je mijenjati mjesto injiciranja da bi se spriječila lipoatrofija. Ganireliks može injicirati i sama bolesnica ili njezin partner pod uvjetom da su dobili odgovarajuće upute te da im je dostupna stručna pomoć.

U napunjenoj štrcaljki mogu biti prisutni mjehurići zraka. To je očekivana pojava i nije ih potrebno uklanjati.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) ili bilo koji analog GnRH-a.
- Umjereni ili teški oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije.
- Trudnoća ili dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Potreban je poseban oprez u žena sa znakovima i simptomima aktivnih alergijskih stanja. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti (i generaliziranih i lokalnih), i to već kod primjene prve doze ganireliksa. Ti su događaji uključivali anafilaksiju (uključujući anafilaktički šok), angioedem i urtikariju (vidjeti dio 4.8). Posumnja li se na reakciju preosjetljivosti, potrebno je prekinuti primjenu ganireliksa i primijeniti odgovarajuće liječenje. S obzirom na nedostatak kliničkog iskustva, liječenje ganireliksom ne preporučuje se u žena s teškim alergijskim stanjima.

Sindrom hiperstimulacije jajnika

Tijekom ili nakon stimulacije jajnika može nastupiti sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). OHSS se mora smatrati rizikom svojstvenim stimulaciji gonadotropinom. OHSS treba liječiti simptomatski, tj. mirovanjem, intravenskim infuzijama otopina elektrolita ili koloida i heparinom.

Ektopična trudnoća

Budući da neplodne žene koje se podvrgavaju postupku potpomognute oplodnje, a osobito izvantjelesne oplodnje (*in vitro* fertilizacije, IVF), često imaju nepravilnosti jajovoda, može biti povećana incidencija ektopičnih trudnoća. Stoga je važno rano ultrazvučno potvrditi da se radi o unutar materničnoj trudnoći.

Kongenitalne malformacije

Incidencija kongenitalnih malformacija nakon postupaka potpomognute oplodnje može biti veća nego nakon spontanog začeća. Smatra se da su razlog tome razlike u osobinama roditelja (npr. majčina dob, značajke sperme) kao i veća incidencija višeplođnih trudnoća. U kliničkim ispitivanjima u kojima se ispitivalo više od 1000 novorođenčadi dokazano je da je incidencija kongenitalnih malformacija u djece rođene nakon kontrolirane stimulacije jajnika u kojoj se koristio ganireliks usporediva s onom nakon kontrolirane stimulacije jajnika u kojoj se koristio agonist GnRH-a.

Žene tjelesne težine manje od 50 kg ili veće od 90 kg

Sigurnost i djelotvornost ganireliksa u žena tjelesne težine manje od 50 kg ili veće od 90 kg nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ne može se isključiti mogućnost interakcije s lijekovima koji se često koriste, uključujući lijekove koji oslobađaju histamin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ganireliksa u trudnica.

U životinja je izloženost ganireliksu u vrijeme implantacije dovela do resorpcije zametaka (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj tih podataka za ljude.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ganireliks u majčino mlijeko.

Primjena ganireliksa tijekom trudnoće i dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ganireliks se koristi u liječenju žena koje se podvrgavaju kontroliranoj hiperstimulaciji jajnika u sklopu postupaka potpomognute oplodnje. Ganireliks se koristi za prevenciju prijevremenog naglog porasta razine LH-a, do kojeg bi u tih žena inače moglo doći tijekom stimulacije jajnika.

Za doziranje i način primjene vidjeti dio 4.2.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U tablici u nastavku prikazane su sve nuspojave zabilježene u žena liječenih ganireliksom u kliničkim ispitivanjima u kojima se za stimulaciju jajnika primjenjivao rekombinantni FSH. Očekuje se da će nuspojave biti slične i kod primjene ganireliksa uz stimulaciju jajnika korifolitropinom alfa.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Učestalost reakcija preosjetljivosti (vrlo rijetko, $< 1/10\ 000$) utvrđena je praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, oticanje lica, dispneju, anafilaksiju [uključujući anafilaktički šok], angioedem i urtikariju) ¹ pogoršanje postojećeg ekcema ²
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	manje često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	manje često	mučnina
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	lokalna kožna reakcija na mjestu primjene injekcije (pretežno crvenilo, sa ili bez oticanja) ³
	manje često	malaksalost

¹ Prijavljeni su slučajevi već kod primjene prve doze u bolesnica koje su primjenjivale ganireliks.

² Prijavljeno u jedne ispitanice nakon prve doze ganireliksa.

³ U kliničkim ispitivanjima, prema prijavama bolesnica, incidencija barem jedne umjerene ili teške lokalne kožne reakcije po ciklusu liječenja sat vremena nakon injekcije iznosila je 12% za bolesnice liječene ganireliksom i 25% za bolesnice liječene supkutanim injekcijama agonista GnRH-a. Lokalne reakcije u

pravilu se povlače unutar 4 sata od primjene.

Opis odabranih nuspojava

Druge prijavljene nuspojave povezane su s kontroliranom hiperstimulacijom jajnika u sklopu postupka medicinski potpomognute oplodnje, osobito bol u zdjelici, distenzija abdomena, OHSS (vidjeti i dio 4.4), ektopična trudnoća i spontani pobačaj.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje u ljudi može dovesti do produljenog trajanja djelovanja.

Nema dostupnih podataka o akutnoj toksičnosti ganireliksa u ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima se ganireliks primjenjivao supkutano u pojedinačnim dozama do 12 mg nisu opažene sustavne nuspojave. U ispitivanjima akutne toksičnosti na štakorima i majmunima, nespecifični simptomi toksičnosti poput hipotenzije i bradikardije opaženi su samo nakon intravenske primjene ganireliksa u dozama većima od 1 mg/kg odnosno 3 mg/kg.

U slučaju predoziranja, liječenje ganireliksom treba (privremeno) prekinuti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hipofizni i hipotalamički hormoni i analozi; inhibitori oslobađanja gonadotropina, ATK oznaka: H01CC01

Mehanizam djelovanja

Ganireliks je antagonist GnRH-a, koji modulira os hipotalamus-hipofiza-gonade kompetitivnim vezivanjem za receptore GnRH-a u hipofizi. Kao posljedica toga nastupa brza, duboka, reverzibilna supresija endogenog gonadotropina, bez početne stimulacije kakvu potiče agonist GnRH-a. Nakon primjene višestrukih doza ganireliksa od 0,25 mg zdravim ženama, serumske koncentracije LH-a smanjile su se za najviše 74% 4 sata nakon injekcije, koncentracije FSH-a za najviše 32% 16 sati nakon injekcije, a koncentracije E₂ za najviše 25% 16 sati nakon injekcije. Razine hormona u serumu vratile su se na vrijednosti prije liječenja unutar dva dana nakon posljednje injekcije.

Farmakodinamički učinci

U bolesnica podvrgnutih kontroliranoj stimulaciji jajnika medijan trajanja liječenja ganireliksom iznosio je 5 dana. Tijekom liječenja ganireliksom prosječna incidencija porasta razine LH-a (> 10 IU/L) uz istodobni porast razine progesterona (> 1 ng/ml) iznosila je 0,3 - 1,2% u usporedbi s 0,8% prilikom liječenja agonistom GnRH-a. U žena veće tjelesne težine (> 80 kg) opažena je tendencija veće incidencije porasta razine LH-a i progesterona, no nije opažen nikakav učinak na klinički ishod. Međutim, zbog malog broja dosad liječenih bolesnica ne može se isključiti određeni utjecaj tjelesne težine.

U slučaju jakog odgovora jajnika, bilo zbog velike izloženosti gonadotropinima u ranoj folikularnoj fazi ili zbog visoke osjetljivosti jajnika, može doći do prijevremenog porasta razine LH-a prije 6. dana

stimulacije. Uvođenjem liječenja ganireliksom 5. dana mogu se spriječiti ti prijevremeni porasti razine LH-a, a da se ne kompromitira klinički ishod.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim ispitivanjima ganireliksa s FSH-om, uzimajući dugi protokol liječenja agonistom GnRH-a kao referentni protokol, režim liječenja ganireliksom doveo je do bržeg rasta folikula tijekom prvih dana stimulacije, ali je konačan broj rastućih folikula bio nešto manji, s prosječno manjom količinom estradiola. Različiti uzorci rasta folikula nalažu da se prilagodbe doze FSH-a provode na temelju broja i veličine rastućih folikula, a ne na temelju količine estradiola u cirkulaciji. Nisu provedena slična usporedna ispitivanja korifolitropina alfa i protokola s antagonistom GnRH-a odnosno dugog protokola s agonistom GnRH-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri nakon višekratne supkutane primjene ganireliksa (jedna injekcija na dan) bili su slični onima nakon primjene jednokratne supkutane doze. Nakon ponovljene primjene doze od 0,25 mg/dan razine u stanju dinamičke ravnoteže od približno 0,6 ng/ml postignute su unutar 2 do 3 dana.

Farmakokinetička analiza ukazuje na inverzni odnos između tjelesne težine i serumskih koncentracija ganireliksa.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene jedne doze od 0,25 mg, serumske razine ganireliksa brzo rastu i dostižu vršne koncentracije (C_{max}) od približno 15 ng/ml unutar 1 do 2 sata (t_{max}). Bioraspoloživost ganireliksa nakon supkutane primjene iznosi približno 91%.

Biotransformacija

Glavna komponenta koja cirkulira u plazmi je ganireliks. Ganireliks je i glavni spoj utvrđen u mokraći. U fecesu se nalaze samo metaboliti. Metaboliti su mali fragmenti peptida nastali enzimskom hidrolizom ganireliksa na ograničenim područjima. Profil metabolita ganireliksa u ljudi sličan je onome utvrđenom u životinja.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi približno 13 sati, a klirens iznosi približno 2,4 l/h. Izlučivanje se odvija fecesom (približno 75%) i mokraćom (približno 22%).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju provedena uz supkutanu primjenu doza ganireliksa od 0,1 do 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u štakora odnosno 0,1 do 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u kunića pokazala su povećanu resorpciju zametaka u skupinama koje su primale najviše doze. Nisu primijećeni teratogeni učinci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena

manitol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjene štrcaljke izrađene od bezbojnog stakla tipa I koje sadrže 0,5 ml sterilne vodene otopine spremne za upotrebu zatvorene elastomernim zatvaračem vrha i čepom klipa. Na svaku napunjenu štrcaljku pričvršćena je injekcijska igla (27G) prekrivena elastomernim poklopcem za iglu koji dolazi u dodir s iglom. Poklopac igle zaštićen je plastičnim krutim štitnikom igle ili integriranim sigurnosnim sustavom.

Isporučuje se u kutijama koje sadrže 1 ili 5 napunjenih štrcaljki kako je navedeno u nastavku:

- 1 napunjena štrcaljka
- 5 napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene vizualno pregledajte štrcaljku. Koristite samo štrcaljke s bistrim otopinama bez čestica i iz neoštećenih spremnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-875804662

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. kolovoza 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA
/-

H A L M E D
18 - 08 - 2023
ODOBRENO