

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ganirelix Theramex 0,25 mg/ 0,5 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,25 mg ganirelixu (vo forme acetátu) v 0,5 ml vodného roztoku. Liečivo ganirelix (vo forme acetátu) (INN) je syntetický dekaeptid, ktorý má vysokú antagonistickú aktivitu ku prirodzene sa vyskytujúcejmu hormónu uvoľňujúcejmu gonadotropín (GnRH). Aminokyseliny v polohe 1, 2, 3, 6, 8 a 10 prirodzeného dekaeptidu GnRH sa nahradili, čoho výsledkom je N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH s molekulovou hmotnosťou 1 570,3.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry a bezfarebný vodný roztok s pH v rozmedzí od 4,5 do 5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ganirelix je indikovaný na prevenciu predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu (LH) u žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu (controlled ovarian hyperstimulation - COH) pri metódach asistovanej reprodukcie (ART).

V klinických štúdiách sa použil ganirelix s rekombinantným ľudským folikuly stimulujúcim hormónom (FSH) alebo korifolitropínom alfa, trvalo pôsobiacim stimulantom folikulov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ganirelix môže predpísať iba odborný lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou neplodnosti.

Dávkovanie

Ganirelix sa používa na prevenciu predčasného nárastu hladiny LH u žien podstupujúcich COH. Riadená ovariálna hyperstimulácia s FSH alebo korifolitropínom alfa môže začať na 2. alebo 3. deň menštruácie. Ganirelix (0,25 mg) sa má podávať subkutánne raz denne, začiatok by mal byť na 5. alebo 6. deň podávania FSH alebo na 5. alebo 6. deň po podaní korifolitropínu alfa. Začiatok podávania ganirelixu závisí od odpovede ovárií, t.j. od počtu a veľkosti rastúcich folikulov a/alebo množstva cirkulujúceho estradiolu. Začiatok podávania ganirelixu sa môže odložiť v neprítomnosti rastu folikulov, i keď klinická skúsenosť je založená na začatí podávania ganirelixu na 5. alebo 6. deň stimulácie.

Ganirelix a FSH sa majú podávať približne v rovnakom čase. Lieky sa však nesmú miešať a injekcie sa majú podať do rôznych miest.

Dávka FSH sa má prispôbiť skôr počtu a veľkosti rastúcich folikulov ako hladine cirkulujúceho estradiolu (pozri časť 5.1).

Denná liečba ganirelixom má pokračovať až do dňa, kým sa nedosiahne dostatočný počet folikulov adekvátnej veľkosti. Konečné dozrievanie folikulov možno indukovať podaním ľudského choriového gonadotropínu (hCG).

Načasovanie poslednej injekcie

Vzhľadom na biologický polčas ganirelixu by čas medzi podaním dvoch injekcií ganirelixu, ako aj čas medzi podaním poslednej injekcie ganirelixu a injekcie hCG, nemal prekročiť 30 hodín, inak môže dôjsť k predčasnému nárastu hladiny LH. Takže, ak sa ganirelix podáva ráno, liečba ganirelixom má pokračovať počas celého obdobia liečby gonadotropínmi vrátane dňa indukcie ovulácie. Ak sa Ganirelix podáva popoludní, posledná injekcia ganirelixu sa má podať popoludní pred dňom indukcie ovulácie.

Ganirelix sa potvrdil ako bezpečný a účinný u žien, ktoré podstupujú viaceré liečebné cykly.

Potreba podpory luteálnej fázy v cykloch s použitím ganirelixu sa nesledovala. V klinických štúdiách sa podávala podpora luteálnej fázy v súlade so zvyklosťami jednotlivých študijných centier alebo podľa protokolu klinického skúšania.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním ganirelixu u pacientok s poruchou funkciou obličiek, pretože boli vylúčené z klinických štúdií. Z tohto dôvodu je použitie ganirelixu kontraindikované u pacientok so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním ganirelixu u pacientok s poruchou funkciou pečene, pretože boli vylúčené z klinických štúdií. Z tohto dôvodu je použitie ganirelixu kontraindikované u pacientok so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Použitie ganirelixu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Ganirelix sa má podávať subkutánne, najlepšie do stehna. Kvôli prevencii lipoatrofie sa má meniť miesto podania injekcie. Pacientka alebo jej partner môžu podať injekciu ganirelixu aj sami, ak sú adekvátne zaškolení a majú k dispozícii odborné poradenstvo. V naplnenej injekčnej striekačke môže byť pozorovaná vzduchová bublina (bublina). S týmto sa počíta a nie je potrebné vzduchovú bublinu (bublina) odstraňovať.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na hormón uvoľňujúci gonadotropín (GnRH) alebo na ktorúkoľvek iný analóg GnRH.
- Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene.

- Gravidita alebo laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti

Osobitná pozornosť sa má venovať ženám, ktoré majú prejavy a príznaky aktívnych alergických ochorení. Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa už po prvej dávke hlásili pri ganirelixu prípady reakcií z precitlivenosti (celkové aj lokálne). Tieto udalosti zahŕňali anafylaxiu (vrátane anafylaktického šoku), angioedém a urtikáriu (pozri časť 4.8.). V prípade podozrenia na reakciu z precitlivenosti sa má liečba ganirelixom ukončiť a je potrebné začať vhodnú liečbu. Keďže chýbajú klinické skúsenosti, ganirelix sa neodporúča na liečbu žien so závažnými alergickými ochoreniami.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) sa môže objaviť počas alebo po ovariálnej stimulácii. OHSS sa musí zvažovať ako prirodzené riziko pri stimulácii gonadotropínmi. OHSS sa má liečiť symptomaticky, napr. pokoj na lôžku, intravenózne infúzie elektrolytov alebo koloidných roztokov a heparínu.

Ektopická gravidita

Keďže majú neplodné ženy, ktoré podstupujú asistovanú reprodukciu a predovšetkým *in vitro* fertilizáciu (IVF), často abnormality vajíčkovodov, výskyt ektopickej gravidity sa môže zvýšiť. Preto je dôležité skoré potvrdenie ultrazvukom, že je gravidita intrauterinná.

Vrodené malformácie

Výskyt vrodených malformácií po metódach asistovanej reprodukcie (ART) môže byť vyšší ako po spontánnom počatí. Predpokladá sa, že je to dôsledok rozdielov charakteristiky rodičov (napr. vek matky, charakteristika spermií) a zvýšeného výskytu viacpočetných gravidít. V klinických štúdiách sledujúcich viac ako 1 000 novorodencov sa ukázalo, že výskyt vrodených malformácií u detí narodených po liečbe COH používajúcou ganirelix je porovnateľný s výskytom hláseným po liečbe COH používajúcou agonistu GnRH.

Ženy, ktoré vážia menej ako 50 kg alebo viac ako 90 kg

Bezpečnosť a účinnosť ganirelixu u žien, ktoré vážia menej ako 50 kg alebo viac ako 90 kg, neboli stanovené (pozri tiež časť 5.1 a 5.2).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekcii, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Možnosť interakcií s bežne používanými liekmi, vrátane liekov uvoľňujúcich histamín, nemožno vylúčiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití ganirelixu u gravidných žien. Expozícia ganirelixu u zvierat v čase implantácie viedla k resorpcii embrya (pozri časť 5.3). Význam týchto údajov u ľudí nie je známy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ganirelix vylučuje do materského mlieka.

Používanie ganirelixu je kontraindikované počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Ganirelix sa používa na liečbu žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu v programoch asistovanej reprodukcie. Ganirelix sa používa na prevenciu predčasného nárastu hladiny LH, ktorý sa inak môže objaviť u týchto žien počas stimulácie ovárií.

Dávkovanie a spôsob podávania, pozri časť 4.2.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nižšie uvedená tabuľka uvádza všetky nežiaduce reakcie u žien liečených ganirelixom v klinických štúdiách s použitím recFSH na ovariálnu stimuláciu. Predpokladá sa, že nežiaduce reakcie ganirelixu s použitím korifolitropínu alfa na ovariálnu stimuláciu budú podobné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie výskytu; veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Frekvencia reakcií z precitlivosti (veľmi zriedkavé, $< 1/10\,000$) bola odhadnutá zo sledovania po uvedení lieku na trh.

TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV	FREKVENCIA	NEŽIADUCA REAKCIA
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Veľmi zriedkavé	Reakcie z precitlivivosti (vrátane vyrážky, opuchu tváre, dyspnoe, anafylaxie (vrátane anafylaktického šoku), angioedém a urtikária) ¹ Zhoršenie už existujúceho ekzému ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Menej časté	Bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Menej časté	Nauzea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Veľmi časté	Lokálna kožná reakcia v mieste podania injekcie (prevažne sčervenanie, s opuchom alebo bez neho) ³
	Menej časté	Malátnosť

¹ V skupine pacientok, ktoré dostávali ganirelix sa prípady hlásili už po prvej dávke.

² Hlásilo sa u jednej pacientky po podaní prvej dávky ganirelixu.

³ Podľa hlásení pacientok bol v klinických štúdiách výskyt aspoň jednej stredne závažnej alebo závažnej lokálnej kožnej reakcie hodinu po injekcii v liečebnom cykle, 12 % u pacientok liečených ganirelixom a 25 % u pacientok liečených subkutánne podávaným agonistom GnRH. Lokálne reakcie väčšinou vymiznú do 4 hodín po podaní.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie sú vo vzťahu k liečbe kontrolovanej ovariálnej hyperstimulácie pri ART, najmä bolesť panvy, distenzia brucha, OHSS (pozri tiež časť 4.4), ektopická gravidita a spontánny potrat.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť u ľudí k predĺženému trvaniu účinku.

Nie sú dostupné žiadne údaje o akútnej toxicite ganirelixu u ľudí. Klinické štúdie so subkutánnym podávaním ganirelixu v jednorazových dávkach až do 12 mg nepreukázali systémové nežiaduce reakcie. V štúdiách akútnej toxicity na potkanoch a opiciach sa pozorovali nešpecifické toxické príznaky, ako sú hypotenzia a bradykardia, len po intravenóznom podaní ganirelixu v dávkach vyšších ako 1 prípadne 3 mg/kg, v uvedenom poradí.

V prípade predávkovania sa musí liečba ganirelixom (dočasne) ukončiť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, antagonisty hormónov uvoľňujúcich gonadotropín, ATC kód: H01CC01

Mechanizmus účinku

Ganirelix je antagonistu GnRH, ktorý ovplyvňuje os hypotalamus-hypofýza-gonády tým, že sa kompetitívne viaže na receptory GnRH v hypofýze. Následkom je rýchla, silná, reverzibilná supresia tvorby endogénnych gonadotropínov, bez počiatkovej stimulácie, aká je pri agonistoch GnRH. Po podaní opakovaných dávok 0,25 mg ganirelixu dobrovoľníčkam došlo k maximálnemu poklesu sérových koncentrácií LH, FSH a E2 o 74 %, 32 % a 25 % po 4, 16 a 16 hodinách po podaní injekcie, v uvedenom poradí. Sérové hladiny hormónov sa vrátili k hodnotám pred liečbou do dvoch dní po podaní poslednej injekcie.

Farmakodynamické účinky

U pacientok podstupujúcich riadenú ovariálnu stimuláciu bola priemerná dĺžka liečby ganirelixom 5 dní. Počas liečby ganirelixom bol priemerný výskyt nárastu hladiny LH (> 10 IU/l) so súbežným nárastom hladiny progesterónu (> 1 ng/ml) 0,3 - 1,2 %, v porovnaní s 0,8 % počas liečby agonistom GnRH. U žien s vyššou telesnou hmotnosťou (> 80 kg) sa pozoroval sklon k vyššiemu výskytu nárastu hladín LH a progesterónu, ale bez vplyvu na klinický výsledok. Vzhľadom na malý počet doteraz liečených pacientok, však nie je možné tento vplyv vylúčiť.

V prípade silnej odpovede ovárií, buď v dôsledku vysokej expozície gonadotropínu v ranej folikulárnej fáze alebo v dôsledku veľkej schopnosti ovárií reagovať, sa môže objaviť predčasný vzostup hladiny LH skôr ako na 6. deň stimulácie. Začiatok liečby ganirelixom na 5. deň môže zabrániť týmto predčasným vzostupom hladiny LH bez kompromitujúceho klinického výsledku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných štúdiách s ganirelixom a FSH, kde sa použil dlhý protokol s agonistom GnRH ako referenčná hodnota, liečebné režimy s ganirelixom viedli k rýchlejšiemu rastu folikulov počas prvých dní stimulácie, ale konečný počet rastúcich folikulov bol mierne nižší a v priemere bolo vyprodukované menšie množstvo estradiolu. Z tohto rozdielného vzoru rastu folikulov vyplýva, že dávky FSH treba prispôbiť skôr počtu a veľkosti rastúcich folikulov ako množstvu cirkulujúceho estradiolu. Podobné komparatívne štúdium s korifolitropínom alfa, kde by sa použil buď antagonistu GnRH alebo dlhý protokol s agonistom, sa neuskutočnilo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre po opakovanom subkutánnom podaní ganirelixu (jedna injekcia denne) boli podobné ako po jednorazovej subkutánnej dávke. Po opakovaných dávkach 0,25 mg/deň sa dosiahli rovnovážne hladiny približne 0,6 ng/ml v priebehu 2 až 3 dní.

Farmakokinetická analýza ukazuje inverzný vzťah medzi telesnou hmotnosťou a sérovými koncentráciami ganirelixu.

Absorpcia

Po jednorazovom subkutánnom podaní 0,25 mg sérové hladiny ganirelixu rýchlo stúpajú a dosahujú maximálne hodnoty (C_{max}) približne 15 ng/ml v priebehu 1 až 2 hodín (t_{max}). Biologická dostupnosť ganirelixu po subkutánnom podaní je približne 91 %.

Biotransformácia

Hlavnou zložkou cirkulujúcou v plazme je ganirelix. Ganirelix je tiež hlavná zložka pozorovaná v moči. Stolica obsahuje len metabolity. Metabolity sú malé peptidové fragmenty, ktoré vznikajú enzymatickou hydrolýzou ganirelixu na príslušných miestach. Metabolický profil ganirelixu je podobný u ľudí aj u zvierat.

Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) je približne 13 hodín a klírens je približne 2,4 l/hod. Vylučovanie sa uskutočňuje stolicou (približne 75 %) a močom (približne 22 %).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčné štúdie vykonané s ganirelixom v dávkach 0,1 až 10 µg/kg/deň podaných subkutánne potkanom a v dávkach 0,1 až 50 µg/kg/deň podaných subkutánne králikom, viedli v skupinách s najvyššími dávkami k zvýšeniu resorpcie embrya. Nepozorovali sa žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová, ľadová
Manitol
Voda na injekcie
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnené injekčné striekačky z číreho skla typu I obsahujúce 0,5 ml sterilného vodného roztoku, pripraveného na použitie, uzavreté elastomérovou piestovou zátkou a piestovou tyčinkou. Ku každej naplnenej injekčnej striekačke je pripojená injekčná ihla (27G) chránená elastomérovým krytom ihly, ktorý prichádza do kontaktu s ihlou. Kryt ihly je chránený pevným plastovým viečkom alebo integrovaným bezpečnostným systémom.

Dodáva sa v škatuliach obsahujúcich 1 alebo 5 naplnených injekčných striekačiek , ako je uvedené nižšie:

- 1 naplnená injekčná striekačka
- 5 naplnených injekčných striekačiek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčnú striekačku pred použitím skontrolujte. Používajte iba injekčné striekačky s čírymi roztokmi bez prítomnosti častíc a z neporušených obalov.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1, D01YE64
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0136/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023