

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovamex, 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera octan ganireliksu w ilości odpowiadającej 0,25 mg ganireliksu w 0,5 ml roztworu wodnego. Substancja czynna ganireliks (w postaci octanu) (INN) jest syntetycznym dekapeptydem o silnym antagonistycznym działaniu w stosunku do naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. GnRH, *gonadotrophin releasing hormone*). Aminokwasy w pozycjach 1, 2, 3, 6, 8 i 10 naturalnego dekapeptydu GnRH zostały podstawione, co dało w wyniku cząsteczkę N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH o masie cząsteczkowej 1570,3.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór wodny o pH od 4,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ganireliks jest wskazany do stosowania w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego (ang. *luteinising hormone*, LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. *controlled ovarian hyperstimulation*, COH) w programach wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproduction technique*, ART).

W badaniach klinicznych ganireliks stosowano wraz z rekombinowaną ludzką folikulotropiną (ang. *follicle stimulating hormone*, FSH) lub koryfolitropiną alfa, długotrwałym stymulantem pęcherzyka jajnikowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ganireliks powinien być przepisywany wyłącznie przez specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Dawkowanie

Ganireliks jest stosowany w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych COH. Kontrolowaną hiperstymulację jajników za pomocą FSH lub koryfolitropiny alfa można rozpocząć w 2. lub 3. dniu krwawienia miesięczkowego. Ganireliks (0,25 mg) należy wstrzykiwać podskórnym raz na dobę, począwszy od 5. lub 6. dnia podawania FSH lub w dniu 5. lub 6. po podaniu koryfolitropiny alfa. Dawka początkowa ganireliksu zależy od odpowiedzi jajników, tj. liczby i wymiarów rosnących pęcherzyków i/lub stężenia krążącego estradiolu. Rozpoczęcie podawania ganireliksu może być opóźnione w przypadku braku wzrostu pęcherzyków, chociaż doświadczenie kliniczne opiera się na rozpoczęciu podawania ganireliksu w 5. lub 6. dniu stymulacji.

Ganireliks i FSH należy podawać w przybliżeniu w tym samym czasie. Nie należy jednak mieszać produktów i należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca.

Dostosowanie dawki FSH powinno być oparte raczej na liczbie i wymiarze rosnących pęcherzyków, aniżeli na stężeniu estradiolu we krwi (patrz punkt 5.1).

Codziennie leczenie ganireliksem należy kontynuować aż do dnia, w którym pęcherzyki będą miały odpowiednie wymiary. Ostateczne dojrzewanie pęcherzyków można wywołać poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin*, hCG).

Termin ostatniego wstrzyknięcia

Ze względu na okres półtrwania ganireliksu, czas pomiędzy dwoma wstrzyknięciami ganireliksu, jak również czas pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem ganireliksu a wstrzyknięciem hCG nie powinien przekraczać 30 godzin, ponieważ w przeciwnym razie może dojść do przedwczesnego wyrzutu LH. Dlatego w przypadku wstrzykiwania ganireliksu rano, leczenie ganireliksem należy kontynuować przez cały okres leczenia gonadotropinami, w tym w dniu wyzwala owulacji. W przypadku wstrzykiwania ganireliksu w godzinach popołudniowych ostatnie wstrzyknięcie ganireliksu należy wykonać po południu w dniu poprzedzającym dzień wyzwala owulacji.

Wykazano, że ganireliks jest bezpieczny i skuteczny u kobiet poddawanych wielu cyklom leczenia.

Nie badano potrzeby podtrzymywania fazy lutealnej w cyklach z użyciem ganireliksu. W badaniach klinicznych podtrzymywanie fazy lutealnej było prowadzone zgodnie z praktyką ośrodków badawczych lub zgodnie z protokołem klinicznym.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ganireliksu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wykluczono ich z badań klinicznych. Dlatego stosowanie ganireliksu jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ganireliksu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ wykluczono ich z badań klinicznych. Dlatego stosowanie ganireliksu jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie ganireliksu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Ganireliks należy podawać podskórnie, najlepiej w udo. Należy zmieniać miejsce podskórnego podawania produktu, aby uniknąć zaniku tkanki tłuszczowej. Pacjentka lub jej partner mogą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia ganireliksu pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza i dostępu do fachowej porady.

Pęcherzyk lub pęcherzyki powietrza mogą być widoczne w ampułko-strzykawce. Tak może się zdarzyć, a usuwanie pęcherzyka(ów) powietrza nie jest konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na hormon uwalniający gonadotropinę (ang. *gonadotrophin-releasing hormone* GnRH) lub na jakikolwiek analog GnRH.
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

- Ciąża lub karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcja nadwrażliwości

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku kobiet z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi czynnych stanów alergicznych. Po wprowadzeniu do obrotu ganireliksu zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości (zarówno uogólnionych, jak i miejscowych) już po podaniu pierwszej dawki. Zdarzenia te obejmowały anafilaksję (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie ganireliksu i zastosować odpowiednie leczenie. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania ganireliksu u kobiet z ciężkimi stanami alergicznymi.

Zespół hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) może wystąpić podczas lub po stymulacji jajników. Należy traktować go jako naturalnie występujące zagrożenie związane ze stymulacją gonadotropinową. OHSS należy leczyć objawowo, np. stosując odpoczynek, wlew dożylny roztworów elektrolitów lub koloidów i heparynę.

Ciąża pozamaciczna

Ryzyko ciąży pozamacicznej może wzrosnąć u kobiet nieplodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza w przypadku zapłodnienia w warunkach *in vitro* (ang. *in vitro fertilisation*, IVF), gdyż występują u nich często nieprawidłowości budowy jajowodów. W związku z tym, ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.

Wady wrodzone

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ART) może być większa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z różnymi cechami rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. W badaniach klinicznych obejmujących ponad 1000 noworodków wykazano, że częstość występowania wad wrodzonych u dzieci urodzonych po zastosowaniu COH z zastosowaniem ganireliksu jest porównywalna do częstości występowania tych wad raportowanych po zastosowaniu kontrolowanej hiperstymulacji jajników z użyciem agonisty GnRH.

Kobiety o masie ciała poniżej 50 kg lub powyżej 90 kg

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ganireliksu u kobiet o masie ciała poniżej 50 kg lub powyżej 90 kg (patrz także punkty 5.1 i 5.2).

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji ganireliksu z powszechnie stosowanymi lekami, w tym z produktami leczniczymi o działaniu uwalniającym histaminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ganireliksu u kobiet w ciąży.

U zwierząt, zastosowanie ganireliksu w czasie implantacji spowodowało resorpcję płodów (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ganireliks przenika do mleka ludzkiego.

Stosowanie ganireliksu jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ganireliks stosuje się w leczeniu kobiet poddanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Ganireliks stosuje się w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH, który może wystąpić u tych kobiet w trakcie stymulacji jajników.

Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniższa tabela przedstawia wszystkie działania niepożądane u kobiet leczonych ganireliksem w badaniach klinicznych z zastosowaniem recFSH do stymulacji jajników. Oczekuje się, że działania niepożądane ganireliksu z użyciem koryfolitropiny alfa do stymulacji jajników będą podobne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania; bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Częstość występowania reakcji nadwrażliwości (bardzo rzadko, $< 1/10\ 000$) została określona po wprowadzeniu leku do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, obrzęk twarzy, duszność, anafilaksja (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczyń ruchomych i pokrzywka) ¹ Nasilenie istniejącego wcześniej wyprysku skórno ²
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Miejscowe odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez niego) ³
	Niezbyt często	Złe samopoczucie

¹ Wśród pacjentek, którym podawano ganireliks, zgłaszano przypadki już po podaniu pierwszej dawki.

² Zgłoszono u jednej pacjentki po pierwszej dawce ganireliksu.

³ W badaniach klinicznych, w godzinę po wstrzyknięciu, częstość występowania co najmniej jednego umiarkowanego lub ciężkiego miejscowego odczynu skórno w cyklu terapeutycznym, jak zgłaszały pacjentki, wynosiła 12% wśród pacjentek leczonych ganireliksem i 25% u pacjentek leczonych podskórnie agonistą GnRH. Reakcje miejscowe zazwyczaj zanikają w ciągu 4 godzin po podaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Inne zgłaszane działania niepożądane są związane z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w programach wspomaganego rozrodu (ART), zwłaszcza ból miednicy, wzdęcia brzucha, OHSS (patrz także punkt 4.4), ciąża pozamaciczna i samoistne poronienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel. + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie u ludzi może spowodować wydłużenie czasu działania leku.

Brak danych dotyczących ostrej toksyczności ganireliksu u ludzi. Badania kliniczne, w których ganireliks podawano podskórnie w pojedynczych dawkach do 12 mg, nie wykazały ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W badaniach toksyczności ostrej u szczurów i małp po dożylnym podaniu ganireliksu w dawce, odpowiednio, powyżej 1 i 3 mg/kg obserwowano jedynie objawy nieswoiste, takie jak niedociśnienie i bradykardię.

W przypadku przedawkowania należy (czasowo) przerwać leczenie ganireliksem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza i przysadki oraz ich analogi, antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropiny, kod ATC: H01CC01

Mechanizm działania

Ganireliks jest antagonistą GnRH, który moduluje oś podwzgórze-przysadka-gonady poprzez kompetycyjne wiązanie z receptorami GnRH w przysadce mózgowej. W wyniku tego następuje szybka, głęboka, odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez wstępnej stymulacji jak w przypadku stosowania agonistów GnRH. Po wielokrotnym podaniu dawek 0,25 mg ganireliksu ochotniczkom stężenia LH, FSH i E2 w surowicy krwi zmniejszały się maksymalnie, odpowiednio, o 74%, 32% i 25% po 4, 16 i 16 godzinach od wstrzyknięcia. W ciągu dwóch dni po ostatnim wstrzyknięciu stężenie hormonów w surowicy powróciło do wartości sprzed leczenia.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników średni czas leczenia ganireliksiem wynosił 5 dni. W trakcie leczenia ganireliksiem średnia częstość występowania wzrostu stężenia LH (>10 j.m./l) przy jednoczesnym wzroście stężenia progesteronu (>1 ng/ml) wynosiła 0,3–1,2% w porównaniu z 0,8% podczas leczenia agonistą GnRH. Obserwowano tendencję do zwiększenia częstości występowania wzrostu LH i progesteronu u kobiet z większą masą ciała (>80 kg), ale nie zaobserwowano wpływu na wynik kliniczny. Jednakże, biorąc pod uwagę niewielką liczbę leczonych dotychczas pacjentek, nie można wykluczyć jego wpływu.

W przypadku silnej odpowiedzi jajników, czy to w wyniku dużej ekspozycji na gonadotropiny we wczesnej fazie folikularnej, czy też w wyniku silnej odpowiedzi jajników, przedwczesne wzrosty stężenia LH mogą wystąpić przed 6. dniem stymulacji. Rozpoczęcie leczenia ganireliksiem w 5. dniu może zapobiec przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH bez niekorzystnego wpływu na wynik kliniczny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach oceniających ganireliks z FSH, przy użyciu długiego protokołu agonisty GnRH jako odniesienia, leczenie z zastosowaniem ganireliksu skutkowało szybszym wzrostem pęcherzyków podczas pierwszych dni stymulacji, ale ostateczna kohorta rosnących pęcherzyków była nieco mniejsza i wytwarzała średnio mniej estradiolu. Ta różnica w przebiegu wzrastania pęcherzyków wymaga, aby dostosowanie dawki FSH opierało się na liczbie i wielkości wzrastających pęcherzyków, a nie na stężeniu estradiolu we krwi. Nie przeprowadzono podobnych badań porównawczych koryfolitropiny alfa z zastosowaniem antagonisty GnRH lub długiego protokołu podawania agonisty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podskórnym podaniu ganireliksu (wstrzyknięcie raz na dobę) były podobne do parametrów obserwowanych po podaniu podskórnym pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podaniu dawki 0,25 mg/dobę stan stacjonarny, wynoszący około 0,6 ng/ml, osiągnięto w ciągu 2 do 3 dni.

Analiza farmakokinetyczna wskazuje na odwrotną zależność między masą ciała a stężeniem ganireliksu w surowicy.

Wchłanianie

Po pojedynczym podskórnym podaniu 0,25 mg, stężenie ganireliksu w surowicy szybko wzrasta i osiąga wartości szczytowe (C_{max}) wynoszące około 15 ng/ml w ciągu 1 do 2 godzin (t_{max}). Biodostępność ganireliksu po podaniu podskórnym wynosi około 91%.

Metabolizm

Głównym składnikiem krążącym w osoczu jest ganireliks. Ganireliks jest również głównym związkiem obecnym w moczu. W kale znajdują się tylko metabolity. Metabolity to małe fragmenty peptydowe powstające w wyniku enzymatycznej hydrolizy ganireliksu w ograniczonych miejscach. Profil metaboliczny ganireliksu u ludzi był podobny do obserwowanego u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 13 godzin, a klirens około 2,4 l/h. Wydalanie zachodzi z kałem (około 75%) i moczem (około 22%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o bezpieczeństwo farmakologiczne, toksyczność po podaniu wielokrotnym i genotoksyczność.

Badania wpływu na reprodukcję, przeprowadzone z zastosowaniem ganireliksu podawanego podskórnym w dawkach od 0,1 do 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę u szczurów i od 0,1 do 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę u królików, wykazały nasilenie resorpcji płodów w grupach otrzymujących największe dawki. Nie obserwowano działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Mannitol
Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampuľko-strzykawkę z bezbarwnego szkła typu I, zawierającą 0,5 ml jałowego, gotowego do uŹycia roztworu, zamykane korkiem z gumy chlorobutylowej, który wraz z trzonem pełni funkcję tłoka. Do kaŹdej ampuľko-strzykawkę jest zamocowana igła iniekcyjna (27G) z syntetyczną gumową osłonką, w bezpořrednim kontakcie z igłą, zabezpieczona plastikową, sztywną osłoną.

Produkt dostarczany w pudełkach tekturowych zawierających 1 lub 5 ampuľko-strzykawkę jak określono poniŹej:

- 1 ampuľko-strzykawkę
- 5 ampuľko-strzykawkę

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostroŹności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy sprawdzić ampuľko-strzykawkę przed zastosowaniem. Należy wyłacznie stosować ampuľkostrzykawkę zawierającą klarowny roztwór bez cząstek stałych z nieuszkodzonego opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztkę produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŹENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłuŹenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO