

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fyremadel 0,25 mg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,25 mg γκανιρελίζης (ως οξική) σε 0,5 ml υδατικού διαλύματος. Η δραστική ουσία γκανιρελίζη (ως οξική) (INN) είναι ένα συνθετικό δεκαπεπτιδίο με υψηλή ανταγωνιστική δράση στη φυσικώς απαντώμενη εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (GnRH). Τα αμινοξέα στις θέσεις 1, 2, 3, 6, 8 και 10 του δεκαπεπτιδίου της φυσικής GnRH υποκαταστάθηκαν, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH με μοριακό βάρος 1570,4.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Νάτριο.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει <1 mmol νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές και άχρωμο υδατικό διάλυμα με pH 4,5 έως 5,5 και ωσμωτικότητα 250 έως 350 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η γκανιρελίζη ενδείκνυται για την πρόληψη των πρόωμων αιχμών της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH) στο πλαίσιο τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).

Σε κλινικές μελέτες η γκανιρελίζη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ωοθυλακιοτρόπου ορμόνη (FSH) ή με κοριφολιτροπίνη άλφα, το παρατεταμένο διεγερτικό των ωοθυλακίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η γκανιρελίζη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικό ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της υπογονιμότητας.

Δοσολογία

Η γκανιρελίζη χρησιμοποιείται για την πρόληψη των πρόωμων αιχμών της LH σε γυναίκες που υποβάλλονται σε COH. Η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών με την FSH ή με την κοριφολιτροπίνη άλφα μπορεί να ξεκινήσει την ημέρα 2 ή 3 της εμμηνορρυσίας. Η γκανιρελίζη (0,25 mg) πρέπει να ενίεται υποδορίως μία φορά την ημέρα, με έναρξη την ημέρα 5 ή την ημέρα 6 από τη χορήγηση της FSH ή την ημέρα 5 ή την ημέρα 6 μετά από τη χορήγηση της κοριφολιτροπίνης άλφα. Η ημέρα έναρξης χορήγησης της γκανιρελίζης εξαρτάται από την ανταπόκριση των ωοθηκών, δηλ. τον αριθμό και το μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και/ή την ποσότητα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης. Η έναρξη χορήγησης της γκανιρελίζης μπορεί να καθυστερήσει επί απουσίας ανάπτυξης ωοθυλακίων, αν και η κλινική εμπειρία βασίζεται σε έναρξη χορήγησης της γκανιρελίζης την ημέρα 5 ή την ημέρα 6 της διέγερσης.

Η γκανιρελίξη και η FSH πρέπει να χορηγούνται περίπου την ίδια ώρα. Εντούτοις, τα σκευάσματα δεν πρέπει να αναμιγνύονται και πρέπει να χρησιμοποιούνται διαφορετικά σημεία ένεσης.

Η ρύθμιση της δόσης της FSH πρέπει να βασίζεται περισσότερο στον αριθμό και στο μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων παρά στην ποσότητα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ημερήσια αγωγή με τη γκανιρελίξη πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την ημέρα που θα υπάρχουν επαρκή ωοθυλάκια κατάλληλου μεγέθους. Η τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων δύναται να προκληθεί με τη χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG).

Χρόνος τελευταίας ένεσης

Εξ' αιτίας του χρόνου ημιζωής της γκανιρελίξης, ο χρόνος μεταξύ δύο ενέσεων γκανιρελίξης καθώς και ο χρόνος μεταξύ της τελευταίας ένεσης γκανιρελίξης και της ένεσης hCG δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ώρες, διαφορετικά μπορεί να υπάρξει πρόωμη αιχμή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Ως εκ τούτου, όταν ενίεται η γκανιρελίξη το πρωί, η θεραπεία με γκανιρελίξη πρέπει να συνεχίζεται καθ' όλη την περίοδο θεραπείας με γοναδοτροφίνη συμπεριλαμβανομένης της ημέρας πρόκλησης της ωορρηξίας. Όταν ενίεται η γκανιρελίξη το απόγευμα, η τελευταία ένεση γκανιρελίξης πρέπει να γίνεται το απόγευμα πριν την ημέρα πρόκλησης της ωορρηξίας.

Έχει δειχθεί ότι η γκανιρελίξη είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε γυναίκες που υποβάλλονται σε πολλαπλούς κύκλους θεραπείας.

Η αναγκαιότητα υποστήριξης της ωχρινικής φάσης σε κύκλους όπου χρησιμοποιείται γκανιρελίξη δεν έχει μελετηθεί. Σε κλινικές μελέτες, η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης παρασχέθηκε σύμφωνα με την κλινική πρακτική των κέντρων της μελέτης ή σύμφωνα με το κλινικό πρωτόκολλο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση της γκανιρελίξης σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς τα άτομα αυτά εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Συνεπώς, η χρήση της γκανιρελίξης αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση της γκανιρελίξης σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς τα άτομα αυτά εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Συνεπώς, η χρήση της γκανιρελίξης αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της γκανιρελίξης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Η γκανιρελίξη πρέπει να ενίεται υποδορίως, κατά προτίμηση στο μηρό. Το σημείο της ένεσης πρέπει να είναι διαφορετικό κάθε φορά προκειμένου να αποφευχθεί ατροφία του λιπώδους ιστού. Οι ενέσεις της γκανιρελίξης μπορεί να γίνουν από την ίδια την ασθενή ή τον σύντροφό της, με την προϋπόθεση ότι έχουν λάβει τις κατάλληλες οδηγίες και έχουν πρόσβαση σε συμβουλή ειδικού.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπερευαισθησία στην εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (GnRH) ή σε οποιοδήποτε άλλο ανάλογο της GnRH
- Μέτρια ή σοβαρή διαταραχή της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας
- Κύηση ή θηλασμός.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντίδραση υπερευαισθησίας

Ειδική μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται σε γυναίκες με σημεία και συμπτώματα ενεργών αλλεργικών καταστάσεων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας (τόσο γενικευμένων όσο και τοπικών) με τη γκανιρελίξη, ήδη με την πρώτη δόση, κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. Στα περιστατικά αυτά περιλαμβάνονται η αναφυλαξία (συμπεριλαμβανόμενης της αναφυλακτικής καταπληξίας), το αγγειοοίδημα και η κνίδωση (βλ. παράγραφο 4.8.). Εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης υπερευαισθησίας, πρέπει να γίνεται διακοπή της γκανιρελίξης και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία. Επί απουσίας κλινικής εμπειρίας, η αγωγή με γκανιρελίξη δεν συνιστάται σε γυναίκες με σοβαρές αλλεργικές καταστάσεις.

Αλλεργία στο λάτεξ

Το κάλυμμα της βελόνας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό/λάτεξ, το οποίο έρχεται σε επαφή με τη βελόνα και μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 6.5).

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (OHSS)

Κατά τη διάρκεια ή μετά τη διέγερση των ωοθηκών μπορεί να αναπτυχθεί σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS). Το σύνδρομο αυτό πρέπει να θεωρείται ως εγγενής κίνδυνος της διέγερσης με γοναδοτροφίνες. Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, π.χ. με ανάπαυση, ενδοφλέβια έγχυση διαλυμάτων ηλεκτρολυτών ή κολλοειδών και ηπαρίνης.

Εξωμήτρια κύηση

Επειδή οι υπογόνιμες γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, και ειδικά σε *in vitro* γονιμοποίηση (IVF), συχνά έχουν ανωμαλίες των σαλπίγγων, η επίπτωση εξωμήτριων κυήσεων μπορεί να είναι αυξημένη. Επομένως η πρόιμη υπερηχογραφική επιβεβαίωση ενδομήτριας κύησης είναι σημαντική.

Συγγενείς δυσπλασίες

Η επίπτωση των συγγενών δυσπλασιών μετά από Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) ενδέχεται να είναι υψηλότερη από ότι μετά από αυτόματες συλλήψεις. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται σε διαφορές των γονεϊκών χαρακτηριστικών (π.χ. ηλικία της μητέρας, χαρακτηριστικά του σπέρματος) και στην αυξημένη επίπτωση των πολύδυμων κυήσεων. Σε κλινικές μελέτες όπου εξετάστηκαν περισσότερα από 1.000 νεογνά καταδείχθηκε ότι η επίπτωση συγγενών δυσπλασιών σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από θεραπεία COH με χρήση γκανιρελίξης είναι συγκρίσιμη με αυτή που αναφέρεται μετά από θεραπεία COH με χρήση κάποιου αγωνιστή της GnRH.

Γυναίκες με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg ή μεγαλύτερο των 90 kg

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γκανιρελίξης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg ή μεγαλύτερο των 90 kg (βλ. επίσης παράγραφο 5.1 και 5.2).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ένεση, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με ευρέως χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν έκλυση ισταμίνης, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της γκανιρελίζης σε έγκυες γυναίκες. Σε ζώα, έκθεση στη γκανιρελίζη κατά τη στιγμή της εμφύτευσης κατέληξε σε απορρόφηση εμβρύου (βλ. παράγραφο 5.3). Η σημασία αυτών των δεδομένων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γκανιρελίζη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η χρήση της γκανιρελίζης αντενδείκνυται κατά την κύηση και το θηλασμό (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η γκανιρελίζη χρησιμοποιείται στη θεραπεία γυναικών που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών στο πλαίσιο τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η γκανιρελίζη χρησιμοποιείται για την πρόληψη των πρώιμων αιχμών της LH οι οποίες διαφορετικά θα μπορούσαν να εμφανιστούν σε αυτές τις γυναίκες κατά τη διέγερση των ωοθηκών.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, βλ. παράγραφο 4.2.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με γκανιρελίζη σε κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε ανασυνδυασμένη FSH για τη διέγερση των ωοθηκών. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις με γκανιρελίζη και χρήση κοριφολλιτροπίνης άλφα για τη διέγερση των ωοθηκών αναμένεται να είναι παρόμοιες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$). Η συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (πολύ σπάνιες, $< 1/10.000$) έχει εξαχθεί από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβάνουν εξάνθημα, οίδημα προσώπου, δύσπνοια, αναφυλαξία (περιλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας), αγγειοοίδημα και κνίδωση) ¹ Επιδείνωση προϋπάρχοντος εκζέματος ²
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Ναυτία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Τοπική δερματική αντίδραση στη θέση της ένεσης (κυρίως ερυθρότητα, με ή χωρίς οίδημα) ³
	Όχι συχνές	Αίσθημα κακουχίας

¹ Περιστατικά έχουν αναφερθεί, ήδη με την πρώτη δόση, μεταξύ ασθενών που τους έχει χορηγηθεί γκανιρελίξη.

² Έχει αναφερθεί σε ένα άτομο μετά την πρώτη δόση γκανιρελίξης.

³ Σε κλινικές μελέτες, μία ώρα μετά την ένεση, η επίπτωση τουλάχιστον μίας μέτριας βαρύτητας ή σοβαρής τοπικής δερματικής αντίδρασης ανά κύκλο θεραπείας, όπως αναφέρθηκε από τις ασθενείς, ήταν 12 % στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκανιρελίξη και 25 % στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία υποδορίως με κάποιον αγωνιστή της GnRH. Οι τοπικές αντιδράσεις γενικώς αποδράμουν εντός 4 ωρών από τη χορήγηση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Άλλες αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με την αγωγή ελεγχόμενης υπερδιέγερσης των ωοθηκών στο πλαίσιο τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), κυρίως άλγος πυέλου, διάταση κοιλίας, OHSS (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), εξωμήτρια κύηση και αυτόματα αποβολή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται ακολούθως:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία στον άνθρωπο μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη διάρκεια δράσης.

Δεν διατίθενται δεδομένα οξείας τοξικότητας της γκανιρελίξης σε ανθρώπους. Κλινικές μελέτες με υποδόρια χορήγηση γκανιρελίξης σε εφάπαξ δόσεις μέχρι 12 mg δεν έδειξαν συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε επίμυες και πιθήκους παρατηρήθηκαν μόνο μη ειδικά τοξικά συμπτώματα, όπως υπόταση και βραδυκαρδία, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γκανιρελίξης άνω των 1 και 3 mg/kg, αντιστοίχως.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η αγωγή με γκανιρελίξη πρέπει (προσωρινά) να διακόπτεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες της υπόφυσης και του υποθαλάμου και ανάλογα, ανταγωνιστές εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροφινών, κωδικός ATC: H01CC01.

Μηχανισμός δράσης

Η γκανιρελίξη είναι ένας ανταγωνιστής της GnRH, ο οποίος τροποποιεί τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, συνδεδεμένος ανταγωνιστικά με τους υποφυσιακούς υποδοχείς της GnRH. Ως αποτέλεσμα, εμφανίζεται ταχεία, εκσεσημασμένη, αναστρέψιμη καταστολή της έκλυσης των ενδογενών γοναδοτροφινών, χωρίς αρχική διέγερση όπως αυτή επάγεται από τους αγωνιστές της GnRH. Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 0,25 mg γκανιρελίξης σε γυναίκες εθελόντριες, οι συγκεντρώσεις των LH, FSH και E₂ στον ορό μειώθηκαν κατά το μέγιστο 74 %, 32 % και 25 % στις 4, 16 και 16 ώρες μετά την ένεση, αντίστοιχα. Τα επίπεδα των ορμονών στον ορό επανήλθαν στις προ της αγωγής τιμές μέσα σε δύο ημέρες μετά από την τελευταία ένεση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, η διάμεση διάρκεια της αγωγής με γκανιρελίξη ήταν 5 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με γκανιρελίξη, η κατά μέσο όρο επίπτωση των αυξήσεων της LH (>10 IU/l) με ταυτόχρονη αύξηση της προγεστερόνης (>1 ng/ml) ήταν 0,3-1,2 % σε σύγκριση με 0,8 % κατά τη διάρκεια θεραπείας με αγωνιστή της GnRH. Υπήρξε τάση αύξησης της επίπτωσης των αυξημένων τιμών LH και προγεστερόνης σε γυναίκες με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (>80 Kg), αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο κλινικό αποτέλεσμα. Εντούτοις, με βάση τον μικρό αριθμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία μέχρι τώρα, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια επίδραση.

Σε περίπτωση υψηλής ωοθηκικής απόκρισης, που είναι είτε αποτέλεσμα υψηλής έκθεσης σε γοναδοτροφίνες στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, είτε αποτέλεσμα υψηλής ενδογενούς ωοθηκικής απόκρισης, μπορεί να εμφανιστούν πρώιμες αυξήσεις της LH νωρίτερα από την ημέρα 6 της διέγερσης. Έναρξη της θεραπείας με γκανιρελίξη την ημέρα 5 μπορεί να αποτρέψει αυτές τις πρώιμες αυξήσεις της LH χωρίς να θέσει σε κίνδυνο το κλινικό αποτέλεσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της γκανιρελίξης με FSH, χρησιμοποιώντας ένα μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή της GnRH ως αναφορά, η αγωγή με γκανιρελίξη οδήγησε σε ταχύτερη ανάπτυξη ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της διέγερσης αλλά ο τελικός πληθυσμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων ήταν ελαφρώς μικρότερος και παρήγαγε κατά μέσο όρο λιγότερη οιστραδιόλη. Αυτός ο διαφορετικός τύπος ανάπτυξης των ωοθυλακίων απαιτεί ρύθμιση της δόσης της FSH με βάση τον αριθμό και το μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και όχι την ποσότητα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί παρόμοιες συγκριτικές μελέτες με την κολιφολλιτροπίνη άλφα χρησιμοποιώντας είτε έναν ανταγωνιστή της GnRH είτε ένα μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά από πολλαπλή υποδόρια χορήγηση γκανιρελίξης (άπαξ ημερήσια ένεση) ήταν παρόμοιες με αυτές μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,25 mg/ημέρα, επιτυγχάνονται επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 0,6 ng/ml εντός 2 έως 3 ημερών.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση δείχνει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ σωματικού βάρους και συγκεντρώσεων γκανιρελίξης στον ορό.

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 0,25 mg, τα επίπεδα της γκανιρελίξης στον ορό αυξάνουν ταχέως και φθάνουν σε μέγιστα επίπεδα (C_{max}) περίπου 15 ng/ml εντός 1 έως 2 ωρών (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα της γκανιρελίξης μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 91%.

Βιομετασχηματισμός

Το κύριο συστατικό που κυκλοφορεί στο πλάσμα είναι η γκανιρελίξη. Η γκανιρελίξη είναι επίσης το κύριο συστατικό που ανευρίσκεται στα ούρα. Τα κόπρανα περιέχουν μόνο μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες είναι μικρά πεπτιδικά θραύσματα που σχηματίζονται από την ενζυματική υδρόλυση της γκανιρελίξης σε περιορισμένες περιοχές. Το μεταβολικό προφίλ της γκανιρελίξης στους ανθρώπους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται σε ζώα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 13 ώρες και η κάθαρση είναι περίπου 2,4 l/h. Η απέκκριση γίνεται μέσω των κοπράνων (περίπου 75 %) και των ούρων (περίπου 22 %).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων και τη γονοτοξικότητα.

Μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν με γκανιρελίξη σε δόσεις από 0,1 έως 10 µg/kg/ημέρα υποδορίως σε επίμυες και από 0,1 έως 50 µg/kg/ημέρα υποδορίως σε κουνέλια έδειξαν αυξημένη απορρόφηση εμβρύου στις ομάδες με τη μέγιστη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ, παγόμορφο (E260)

Μαννιτόλη (E421)

Ύδωρ για ενέσιμα

Το pH μπορεί να έχει ρυθμιστεί με υδροξείδιο του νατρίου και οξικό οξύ, παγόμορφο.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένες σύριγγες από άχρωμο γυαλί τύπου I που περιέχουν 0,5 ml στείρου, έτοιμο προς χρήση, υδατικού διαλύματος κλεισμένες με το γκρι ελαστικό πώμα εισχώρησης εμβόλου και το ραβδοειδές έμβολο πολυπροπυλενίου. Βελόνες ένεσης (27 G) προσαρτημένες στο σώμα των συρίγγων και εφοδιασμένες με γκρι κάλυμμα βελόνας από ελαστομερές και άκαμπτο κάλυμμα βελόνας από πολυπροπυλένιο. Σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα είναι προσαρτημένη μια βελόνα που φέρει κάλυμμα από ξηρό φυσικό ελαστικό/λάτεξ το οποίο έρχεται σε επαφή με τη βελόνα.

Διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 ή 5 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός >

Ελέγξτε τη σύριγγα πριν τη χρήση. Χρησιμοποιήστε μόνο σύριγγες με διαυγή, ελεύθερα σωματιδίων διαλύματα και από άθικτους περιέκτες.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27/10/2020