

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ganirelix Theramex 0,25 mg/0,5 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 0,25 mg ganireliksatsetaati 0,5 ml vesilahuses. Toimeaine ganireliks (atsetaadina) on sünteetiline dekapeptiid, mis on organismomase gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) tugev antagonist. Organismiomase GnRH dekapeptiidi aminohapped on positsioonidel 1, 2, 3, 6, 8 ja 10 asendatud, mille tulemuseks on [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-h Arg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, mille molekulmass on 1570,3.

INN. *Ganirelixum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Selge ja värvitu vesilahus, mille pH on vahemikus 4,8...5,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Luteiniseeriva hormooni enneaegse vabanemise ärahoidmiseks naistel, kellel viiakse läbi munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooni, millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur.

Kliinilistes uuringutes kasutati ganireliksi koos rekombinantse folliikuleid stimuleeriva hormooniga või alfakorifollitropiini, mis on folliikulite stabiilne stimuleerija.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ganireliksit võib määrata ainult viljatusravi kogemusega spetsialist.

Annustamine

Ganireliksi kasutatakse luteiniseeriva hormooni (LH) enneaegse vabanemise ärahoidmiseks naistel, kellel viiakse läbi munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooni. Munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooni FSH-ga või korifollitropiin alfaga võib alustada menstruatsiooni 2. või 3. päeval. Ganireliksi (0,25 mg) tuleb süstida naha alla üks kord ööpäevas, alates FSH manustamise 5. või 6. päevast või 5. või 6. päevast pärast korifollitropiin alfa manustamist. Ganireliksi manustamise alguspäev sõltub munasarjade vastusest, st kasvavate folliikulite arvust ja suuruselt ja/või tsirkuleeriva östradiooli hulgast. Ganireliksi manustamisega võib viivitada folliikuli küllaldase kasvu puudumisel, kuigi kliinilised kogemused põhinevad ganireliksi manustamise alustamisega stimulatsiooni kasutamise 5. või 6. päeval.

Ganireliksi ja FSH-d peab manustama enam-vähem ühel ajal. Neid preparaate ei tohi siiski omavahel segada ning süstimiseks tuleb kasutada erinevaid piirkondi.

FSH annuse leidmine peab põhinema pigem kasvavate folliikulite arvul ja suurusel, mitte tsirkuleeriva östradiooli hulgal (vt lõik 5.1).

Igapäevast ravi ganireliksiga tuleb jätkata, kuni on saavutatud piisav arv vajaliku suurusega folliikuleid. Lõplikku folliikulite küpsemist saab indutseerida inimese kooriongonadotropiini (hCG) kasutamisega.

Viimase süste ajastamine

Ganireliksi poolväärtusaja tõttu ei tohi aeg kahe ganireliksi süste vahel, aga ka viimase ganireliksi süste ja hCG süste vahel ületada 30 tundi, vastasel juhul võib toimuda luteiniseeriva hormooni (LH) enneaegne vabanemine. Seetõttu süstides ganireliksi hommikul, tuleb ganireliksi manustamist jätkata kogu gonadotropiiniga ravi perioodil, kaasa arvatud päeval, mil indutseeritakse ovulatsiooni. Kui ganireliksi manustada pärastlõunal, siis viimane ganireliksi süste tuleb teha pärastlõunal enne päeva, mil indutseeritakse ovulatsiooni.

Ganireliks on osutunud ohutuks ja efektiivseks naistel, kes läbivad mitut ravitsükli.

Vajadust luteaalfaasi toetamiseks ganireliksi kasutamise tsüklites ei ole uuritud. Kliinilistes uuringutes on luteaalfaasi toetamist teostatud vastavalt uuringut läbi viiva keskuse praktikale või kliinilise protokolliga kohaselt.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Puudub kogemus ganireliksi kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel, sest sellised patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Seetõttu on ganireliksi kasutamine mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Puudub kogemus ganireliksi kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel, sest sellised patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Seetõttu on ganireliksi kasutamine mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Puudub ganireliksi asjakohane kasutus laste vanuserühmas.

Manustamisviis

Ganireliksi tuleb manustada subkutaanselt, eelistatult reiepiirkonda. Süstekohti tuleb vahetada, et vältida lipoatroofiat. Patsient või tema partner võivad ganireliksi süstimist ise teostada, eeldusel, et neid on adekvaatselt instrueeritud ning neil on võimalus konsulteerida spetsialistiga. Süstlis võib näha õhumulli(õhumulle). See on ootuspärane ja õhumulli(õhumulle) ei ole vaja väljutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) või mõne teise GnRH analoogi suhtes.
- Mõõdukas või raskekujuline neeru- või maksakahjustus.
- Rasedus või imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Eriline ettevaatus on vajalik naiste puhul, kellel täheldatakse aktiivse allergilise seisundi sümptomeid. Turuletulekujärgse järelvalve ajal on teatatud ganireliksi kasutamisel tekkinud ülitundlikkusreaktsioonide juhtudest (nii generaliseerunud kui ka paiksed reaktsioonid) juba esimese annusega. Nende kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaksia (sh anafülaktiline šokk), angioödeem ja urtikaaria (vt lõik 4.8). Ülitundlikkusreaktsiooni kahtlusel tuleb ganireliksi kasutamine lõpetada ja alustada sobiva raviga. Kliinilise kogemuse puudumisel ei soovitata ganireliksi manustamist patsientidele, kellel esinevad rasked allergilised nähud.

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (OHSS)

Munasarjade stimulatsiooni ajal või pärast seda esineb risk OHSS-i tekkeks. Stimulatsioonil gonadotropiinidega tuleb arvestada OHSS tekke riskiga. OHSS ravi on sümptomaatiline, st puhkus, elektrolüüte sisaldava lahuse või kolloidi ja hepariini intravenoosne infusioon.

Ektoopiline rasedus

Kuna viljatutel naistel, kes läbivad kunstliku viljastamise protseduuri ja seda eriti *in vitro* viljastamise (IVFi) puhul, esineb sageli munajuhade anomaaliaid, siis võib sagedana ektoopilise raseduse esinemine. Seepärast on vajalik juba varakult ultrasonograafiliselt kindlaks teha, kas rasedus on emakasisene.

Kaasasündinud väärarengud

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus kunstliku viljastamise (ART) korral võib olla pisut kõrgem kui normaalse rasedumise korral. Selline pisut kõrgem esinemissagedus võib olla tingitud erinevustest vanemate omadustes (nt ema vanus, sperma omadused) ja suuremast mitmikraseduste esinemisest kunstliku viljastamise korral. Kliinilistes uuringutes rohkem kui 1000 vastasündinuga on näidatud, et kaasasündinud väärarengute esinemissagedus lastel, kes sündisid pärast ravi ganireliksiga ja lastel, kes sündisid pärast ravi GnRH agonistiga kontrollitud munasarjade hüperstimulatsiooni käigus, on võrreldav.

Naised, kelle kehakaal on väiksem kui 50 kg või suurem kui 90 kg

Ganireliksi ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud naistel, kes kaaluvad vähem kui 50 kg või rohkem kui 90 kg (vt ka lõigud 5.1 ja 5.2).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes süstes, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Koostoimete võimalust teiste üldkasutatavate ravimitega, kaasa arvatud histamiini vabanemist põhjustavate ravimitega, ei saa välistada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ganireliksi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomadel põhjustas ganireliks implantatsiooni ajal pesakonna resorptsiooni (vt lõik 5.3). Nende andmete olulisus inimeste jaoks ei ole teada.

Imetamine

Ei ole teada, kas ganireliks eritub rinnapiima.

Ganireliksi kasutamine raseduse ja imetamise ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Ganireliksi kasutatakse raviks naistel, kellel viiakse läbi munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooniga, millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur. Ganireliksi kasutatakse, et hoida ära LH enneaegne vabanemine, mis võib tekkida neil naistel munasarjade stimulatsiooni käigus.

Annustamine ja manustamisviis, vt lõik 4.2.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allolev tabel näitab kõiki kõrvaltoimeid kliinilistes uuringutes ganireliksiga ravitud naistel, kellel kasutati munasarjade stimuleerimist rekombinantse folliikuleid stimuleeriva hormooniga (FSH). Ganireliksi kõrvaltoimed munasarjade stimuleerimisel korifollitropiin alfaga on tõenäoliselt sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabel

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi ja sageduse järgi; väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Ülitundlikkusreaktsioonide sagedus (väga harv, $< 1/10\ 000$) on välja selgitatud turuletulekujärgse seire põhjal.

| Organsüsteemi klass | Sagedus | Kõrvaltoime |
|--|----------------|--|
| <i>Immuunsüsteemi häired</i> | Väga harv | Ülitundlikkusreaktsioonid (sh lööve, näoturse, düspnoe, anafülaksia [sh anafülaktiline šokk], angioödeem ja urtikaaria) ¹ Olemasoleva ekseemi halvenemine ² |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | Aeg-ajalt | Peavalu |
| <i>Seedetrakti häired</i> | Aeg-ajalt | Iiveldus |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Väga sage | Paikne nahareaktsioon süstekohas (enamasti punetus, koos tursega või ilma) ³ |
| | Aeg-ajalt | Halb enesetunne |

¹ Patsientidel, kellele manustati ganireliksi, on teatatud kõrvaltoime juhtudest juba esimese annusega.

² Teatati ühel isikul pärast ganireliksi esimest annust.

³ Kliinilistes uuringutes oli üks tund pärast süstet avaldunud vähemalt ühe keskmise raskusega või raskekujulise lokaalse nahareaktsiooni esinemissagedus ravitsükli kohta patsientide teadete alusel ganireliksiga ravitud patsientide seas 12% ning subkutaanse GnRH agonistiga ravitud patsientide seas 25%. Paiksed reaktsioonid taandusid üldjuhul 4 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Muud täheldatud kõrvaltoimed olid seotud kontrollitud munasarjade hüperstimulatsiooniga ART raames, nt valu vaagnavöötmes, kõhupuhitus, OHSS (vt lõik 4.4), ektoopiline rasedus ja spontaanne abort.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada ravimi toimekestuse pikenemist.

Puuduvad andmed ganireliksi ägeda toksilisuse kohta inimestele. Kliinilistes uuringutes ganireliksi subkutaansel manustamisel annuses kuni 12 mg ei ilmnenud süsteemseid kõrvaltoimeid. Akuutse toksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel täheldati mittespetsiifilisi sümptomeid, nagu hüpotensioon ja bradükardia, pärast ganireliksi intravenooset manustamist vastavalt üle 1 ja 3 mg/kg.

Üleannustamise korral peab ravi ganireliksiga (ajutiselt) katkestama.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, antigonadotropiini vabastavad hormoonid, ATC-kood: H01CC01.

Toimemehhanism

Ganireliks on GnRH antagonist, mis moduleerib hüpotalamus-hüpofüüs-munasarjad telge, seondudes hüpofüüsis GnRH retseptoritega. Selle tulemusena toimub kiire, täielik ja pöörduv endogeensete gonadotropiinide supressioon ilma GnRH agonistide poolt esile kutsutud esialgse stimulatsioonita. Pärast mitmekordset 0,25 mg ganireliksi manustamist vabatahtlikele vähenesid LH, FSH ja E₂ kontsentratsioonid seerumis maksimaalselt 74%, 32% ja 25% vastavalt 4, 16 ja 16 tundi pärast süstet. Seerumi hormoonitasemed taastusid ravieelsele tasemele kahe päeva jooksul pärast viimast süstet.

Farmakodünaamilised toimed

Patsientidel, kes läbisid kontrollitud munasarjade stimulatsiooni, oli ravi keskmine kestus ganireliksiga 5 päeva. Ravi ajal ganireliksiga oli keskmine LH kontsentratsiooni suurenemine (> 10 IU/l) koos samaaegse progesterooni kontsentratsiooni suurenemisega (> 1 ng/ml) 0,3...1,2% võrreldes 0,8%, mis esines GnRH agonisti kasutades. Täheldati tendentsi suurema LH- ja progesteroonisisalduse suurenemise suunas suurema kehakaaluga naistel (> 80 kg), kuid mingit mõju kliinilisele tulemusele ei täheldatud. Siiski ei saa mõju välistada, kuna ravitavate patsientide arv on olnud siiani väike. Hea munasarjade vastuse korral, kas gonadotropiinide suure ekspositsiooni tulemusel varajases follikulaarfaasis või munasarjade suure vastuvõtlikkuse tulemusel, võib esineda enneaegset LH sisalduse suurenemist varem kui 6. stimulatsiooni päeval. Ganireliksiga ravi alustamine 5. päeval võib ennetada seda enneaegset LH sisalduse suurenemist ilma kliinilist tulemust ohustamata.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ganireliksi ja FSH kontrollitud uuringutes, kasutades võrdlusena uuringuid, milles kasutati pikka protokolliga GnRH agonistiga, oli ganireliksiga ravi tulemuseks kiirem follikulaarne kasv stimuleerimise esimestel päevadel, kuid kasvavate folliikulite lõplik kohort ning keskmine östradiooliproduktioon oli veidi väiksem. Selline follikulaarse kasvu erinev mudel eeldab, et FSH annuste kohandamine põhineks pigem kasvavate folliikulite arvul ja suurusel, kui ringleva östradiooli hulgal. Sarnaseid võrdlevaid uuringuid korifollitropiini alfaga GnRH antagonistiga või pika toimeajaga agonisti protokolliga järgi ei ole läbi viidud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised omadused olid sarnased pärast ganireliksi mitmekordset subkutaanset annustamist (süstetena üks kord ööpäevas) ja ühekordset subkutaanset annust. Korduval annustamisel 0,25 mg ööpäevas saabus tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 0,6 nanogrammi/ml 2...3 päeva jooksul.

Farmakokineetiline analüüs näitab pöördvõrdelist seost kehamassi ja ganireliksi seerumikontsentratsioonide vahel.

Imendumine

Pärast ühe subkutaanse 0,25 mg annuse manustamist suurenes ganireliksi seerumitase kiiresti ja jõudis maksimaalse tasemeni (C_{max}) ligikaudu 15 ng/ml 1...2 tunniga (t_{max}). Ganireliksi biosaadavus pärast subkutaanset manustamist on ligikaudu 91%.

Biotransformatsioon

Peamine komponent plasmas on ganireliks. Samuti on ganireliks peamine ühend, mida on leitud uriinist. Väljaheites sisalduvad ainult toimeaine metaboliidid. Metaboliidid on väikesed peptiidide fragmendid, mis tekivad ganireliksi ensümaatilisel hüdrolyüsil restriksioonikohtadest. Ganireliksi metaboliitide profiil inimestel oli sarnane loomadelt täheldatuga.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 13 tundi ja kliirens on ligikaudu 2,4 l/h. Eritumine toimub roojaga (ligikaudu 75%) ja uriiniga (ligikaudu 22%).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivsusuuringud, mis on läbi viidud ganireliksiga annustes 0,1...10 mikrogrammi/kg/ööpäevas subkutaanselt rottidel ja 0,1...50 mikrogrammi/kg/ööpäevas subkutaanselt küülikutel, näitasid suurenenud pesakonna resorptsiooni kõrgeimate annuste gruppides. Teratogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Mannitool
Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvusetust I tüüpi klaasist valmistatud süstlid, mis sisaldavad 0,5 ml steriilset kasutuskõlblikku vesilahust, mis on suletud elastomeerse kolvikorgi ja kolvivardaga. Iga süstel on kinnitatud süstlanõelaga (27G), mis on kaetud elastomeerse nõelakattega, mis puutub kokku nõelaga. Nõela kate on kaitstud plastist jäiga nõelakaitsega või integreeritud turvasüsteemiga.

Pakend sisaldab 1 või 5 süstlit, nagu on kirjeldatud allpool:

- 1 süstel
- 5 süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist kontrollida süstelit. Kasutada ainult selgete osakestevaba lahusega süstlaid ja kahjustamata mahutitest.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1100323

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.03.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2023