

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ovamex 0,25 mg/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene ganirelix acetato equivalente a 0,25 mg di ganirelix in 0,5 ml di soluzione acquosa. Il principio attivo ganirelix (come acetato) (INN) è un decapeptide sintetico ad elevata attività antagonista verso l'ormone naturale di rilascio della gonadotropina (GnRH). Gli aminoacidi nelle posizioni 1, 2, 3, 6, 8 e 10 del decapeptide naturale GnRH sono stati sostituiti in modo da ottenere [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, avente peso molecolare di 1.570,3.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione acquosa limpida ed incolore con pH compreso tra 4,5 e 5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ganirelix è indicato per la prevenzione del picco precoce di ormone luteinizzante (LH) in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (COH) nelle tecniche di riproduzione assistita (ART).

Negli studi clinici ganirelix è stato impiegato con ormone follicolo-stimolante (FSH) umano ricombinante o corifollitropina alfa, ad azione follicolo stimolante sostenuta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ganirelix deve essere prescritto esclusivamente da uno specialista esperto nel trattamento della infertilità.

Posologia

~~La posologia deve essere prescritta esclusivamente da uno specialista esperto nel trattamento della infertilità.~~

essere posticipato, benché l'esperienza clinica sia basata sull'inizio del trattamento con ganirelix al giorno 5 o 6 di stimolazione.

Ganirelix ed FSH devono essere somministrati all'incirca nello stesso momento. Tuttavia i due preparati non devono essere miscelati e le iniezioni devono essere praticate in siti diversi.

L'aggiustamento della dose di FSH deve basarsi su numero e dimensioni dei follicoli in crescita, piuttosto che sulla quantità di estradiolo in circolo (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento giornaliero con ganirelix deve essere continuato sino al giorno in cui si evidenzia un numero sufficiente di follicoli di dimensioni adeguate. La maturazione finale dei follicoli può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

Tempistica dell'ultima iniezione

Considerata l'emivita del ganirelix, l'intervallo tra due iniezioni di ganirelix e tra l'ultima iniezione di ganirelix e quella di hCG non deve superare le 30 ore, altrimenti può verificarsi un precoce picco di LH. Pertanto, quando si somministra ganirelix al mattino, il trattamento con ganirelix deve essere continuato durante tutto il periodo di trattamento con la gonadotropina, compreso il giorno dell'induzione dell'ovulazione. Quando si somministra ganirelix al pomeriggio, l'ultima iniezione di ganirelix deve essere somministrata il pomeriggio precedente il giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Ganirelix ha mostrato di essere sicuro ed efficace nelle donne sottoposte a cicli di trattamento multipli.

La necessità di supporto della fase luteale durante cicli di trattamento con ganirelix non è stata studiata. Negli studi clinici, il supporto della fase luteale è stato effettuato in base alla pratica medica del centro di studio o in accordo al protocollo clinico.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non vi è esperienza sull'impiego di ganirelix in soggetti con compromissione renale, poiché sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'uso di ganirelix è controindicato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Non vi è esperienza sull'impiego di ganirelix in soggetti con compromissione epatica, poiché sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'uso di ganirelix è controindicato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ganirelix nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Ganirelix deve essere somministrato per via sottocutanea, preferibilmente nella coscia. Il sito di iniezione deve essere variato, per prevenire la lipoatrofia. Le iniezioni sottocutanee di ganirelix possono essere praticate dalla paziente stessa o da altra persona purché adeguatamente addestrate e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto.

È possibile vedere bolle d'aria nella siringa preriempita. Questo è previsto e non è necessaria la rimozione delle bolle d'aria.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità all'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) o ad ogni altro analogo del GnRH.
- Compromissione della funzione renale o epatica moderata o grave.

- Gravidanza o allattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne con segni e sintomi di condizioni allergiche in atto. Casi di reazioni di ipersensibilità (sia generalizzate che locali) sono stati riportati con ganirelix, già con la prima dose, durante la sorveglianza post-marketing. Questi eventi comprendono anafilassi (compreso shock anafilattico), angioedema e orticaria (vedere paragrafo 4.8). Se si sospetta una reazione di ipersensibilità, ganirelix deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. In mancanza di esperienza clinica, il trattamento con ganirelix non è raccomandato in donne con condizioni allergiche gravi.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Durante o dopo stimolazione ovarica può manifestarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). L'OHSS deve essere considerata rischio intrinseco della stimolazione con gonadotropina. Il trattamento della OHSS deve essere sintomatico, ad es. riposo, infusione endovenosa di soluzioni elettrolitiche o colloidali ed eparina.

Gravidanza ectopica

Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare alla fecondazione *in vitro* (IVF), presentano spesso anomalie delle tube, l'incidenza di gravidanze ectopiche può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.

Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite dopo l'applicazione di tecniche di riproduzione assistita (ART) può essere più elevata di quella dopo concepimento spontaneo. Si pensa che ciò sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e ad una aumentata incidenza di gravidanze multiple. Negli studi clinici condotti sono stati valutati oltre 1.000 neonati ed è stato dimostrato che l'incidenza di malformazioni congenite nei bambini nati dopo trattamento per l'iperstimolazione ovarica controllata utilizzando ganirelix è paragonabile a quella riportata con l'utilizzo di un agonista GnRH.

Donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg

La sicurezza e l'efficacia di ganirelix non sono state stabilite in donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg (vedere anche paragrafi 5.1 e 5.2).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La possibilità di interazioni con medicinali di impiego comune, compresi i medicinali che liberano istamina, non può essere esclusa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del ganirelix in donne in gravidanza.

Negli animali, l'esposizione al ganirelix al momento dell'impianto ha determinato il riassorbimento dei feti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi dati per la specie umana è sconosciuta.

Allattamento

Non è noto se il ganirelix venga escreto nel latte materno.

L'impiego di ganirelix è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Ganirelix è usato nel trattamento delle donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita. Ganirelix è utilizzato per prevenire i picchi precoci di LH che altrimenti possono verificarsi in queste donne durante la stimolazione ovarica.

Per la posologia e modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La tabella sottostante mostra tutte le reazioni avverse nelle donne trattate con ganirelix negli studi clinici usando il recombinant FSH (recFSH) per la stimolazione ovarica. Sono attese reazioni avverse simili con ganirelix usando la corifollitropina alfa per la stimolazione ovarica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). La frequenza delle reazioni di ipersensibilità (molto raro, $< 1/10.000$) è stata dedotta dai dati di sorveglianza successivi alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità, (compresi vari sintomi quali eruzione cutanea, gonfiore della faccia e dispnea) ¹ Peggioramento di un eczema pre-esistente ²
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non comune	Cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non comune	Nausea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazione cutanea locale nel sito di iniezione (soprattutto arrossamento, con o senza edema) ³
	Non comune	Malessere

¹Tra le pazienti trattate con ganirelix, sono stati riportati casi, già con la prima dose.

²Riportato in un soggetto, dopo la prima dose di ganirelix.

³ Negli studi clinici, un'ora dopo l'iniezione, l'incidenza di reazione cutanea locale moderata o grave, almeno una volta per ciclo di trattamento, come riportato dalle pazienti, è stata del 12 % nelle pazienti trattate con ganirelix e del 25 % in quelle trattate con un agonista del GnRH per via sottocutanea. Le reazioni locali scompaiono di norma entro 4 ore dopo la somministrazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Altre reazioni avverse segnalate quali, in particolare dolore pelvico, distensione dell'addome, OHSS (vedere anche paragrafo 4.4), gravidanza ectopica e aborto spontaneo sono correlate al trattamento di iperstimolazione ovarica controllata per l'ART.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio nella specie umana può provocare prolungamento della durata di azione.

Non sono disponibili dati di tossicità acuta di ganirelix nella specie umana. Studi clinici con somministrazione sottocutanea di ganirelix a dosi singole fino a 12 mg non hanno mostrato reazioni avverse sistemiche. Sintomi di tossicità non specifici quali ipotensione e bradicardia sono stati osservati in studi di tossicità acuta su ratti e scimmie solo dopo somministrazione endovenosa di ganirelix, a dosi superiori, rispettivamente, a 1 e 3 mg/kg.

In caso di sovradosaggio, il trattamento con ganirelix deve essere (momentaneamente) interrotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, codice ATC: H01CC01.

Meccanismo d'azione

Ganirelix è un antagonista del GnRH, che modula l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico, mediante legame competitivo con i recettori del GnRH nella ghiandola ipofisaria. Di conseguenza si verifica una rapida, intensa soppressione reversibile del rilascio di gonadotropine endogene, senza l'iniziale stimolazione osservata con gli agonisti del GnRH. Dopo somministrazione di dosi multiple di 0,25 mg di ganirelix a volontarie femmine, i livelli sierici di LH, FSH e E2 sono diminuiti fino ad un massimo del 74%, 32% e 25%, rispettivamente a 4, 16 e 16 ore dalla somministrazione. I livelli sierici ormonali sono tornati ai valori pre-trattamento entro due giorni dopo l'ultima iniezione.

Effetti farmacodinamici

In pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata, la durata media del trattamento con ganirelix è stata di 5 giorni. Durante il trattamento con ganirelix, l'incidenza media degli innalzamenti di LH (>10 UI/l) con concomitante innalzamento di progesterone (>1 ng/ml) è stata del 0,3-1,2% rispetto allo 0,8%, durante il trattamento con agonista del GnRH. In donne con peso corporeo più elevato (> 80 kg), vi è stata tendenza ad un incremento dell'incidenza di innalzamento di LH e progesterone, ma non è stato osservato alcun effetto sull'esito clinico. Tuttavia, sulla base dell'esiguo numero di pazienti trattate finora, non si può escludere un qualche effetto.

In caso di elevata risposta ovarica, sia come risultato di un'elevata esposizione alle gonadotropine nella fase follicolare iniziale o come risultato di un'elevata risposta ovarica, l'innalzamento prematuro di LH può avvenire prima del giorno 6 di stimolazione. L'inizio del trattamento con ganirelix al giorno 5 può prevenire questi innalzamenti prematuri di LH senza compromettere i risultati clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi controllati condotti con ganirelix con FSH, usando un protocollo di trattamento lungo con un agonista del GnRH come riferimento, il trattamento con ganirelix ha determinato una crescita follicolare più rapida durante i primi giorni di stimolazione, ma la coorte finale di follicoli in maturazione è risultata lievemente ridotta ed ha prodotto in media una quantità minore di estradiolo. Questo diverso comportamento di crescita follicolare richiede che gli aggiustamenti posologici di FSH siano basati su numero e dimensione dei follicoli in maturazione, piuttosto che sulla quantità di

estradiolo in circolo. Studi comparativi simili con follitropina alfa usando sia un GnRH antagonista o un protocollo lungo con agonista non sono stati effettuati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo dosi sottocutanee multiple di ganirelix (un'iniezione al giorno) i parametri farmacocinetici sono simili a quelli misurati dopo una singola dose sottocutanea. Dopo dosi ripetute di 0,25 mg/die, livelli di steady-state di circa 0,6 ng/ml sono raggiunti in 2-3 giorni.

L'analisi della farmacocinetica indica un rapporto inversamente proporzionale tra peso corporeo e concentrazioni sieriche di ganirelix.

Assorbimento

Dopo singola somministrazione sottocutanea di 0,25 mg, i livelli sierici di ganirelix aumentano rapidamente e raggiungono il picco (C_{max}) di circa 15 ng/ml entro 1-2 ore (t_{max}). La biodisponibilità di ganirelix dopo somministrazione sottocutanea è del 91% circa.

Biotrasformazione

Il più importante composto circolante nel plasma è il ganirelix. Ganirelix è anche il principale composto trovato nelle urine, mentre nelle feci sono presenti solo metaboliti. I metaboliti sono piccoli frammenti peptidici formati, per idrolisi enzimatica, dal ganirelix, in siti limitati. Il profilo dei metaboliti di ganirelix nella specie umana è simile a quello riscontrato negli animali.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione (t_{1/2}) è di circa 13 ore e la clearance di circa 2,4 l/h. L'escrezione avviene attraverso feci (circa il 75 %) e urine (circa il 22 %).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Studi sulla riproduzione condotti con ganirelix a dosi comprese tra 0,1 e 10 µg/kg/die per via sottocutanea nel ratto e tra 0,1 e 50 µg/kg/die per via sottocutanea nel coniglio hanno mostrato un aumentato riassorbimento dei feti nei gruppi trattati con la dose più alta. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale

Mannitolo

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Acido acetico glaciale (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite in vetro di tipo I incolore contenenti 0,5 ml di soluzione acquosa sterile, pronta all'uso, chiuse con un tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica e un'asta dello stantuffo. Ciascuna siringa preriempita è fissata con un ago per iniezione (27G) ricoperto da un copriago in gomma sintetica che entra in contatto con l'ago.

Disponibile in astucci da 1 o 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Controllare la siringa prima dell'uso. Usare solo siringhe contenenti soluzioni limpide, esenti da particelle e in confezionamento integro.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049630015 - "0,25mg/0,5ml Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita
049630027 - "0,25mg/0,5ml Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 5 Siringhe Preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO