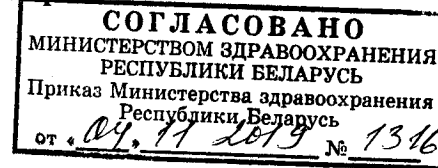


**Инструкция
по медицинскому применению лекарственного средства**

**Ганиресан
(Ganiresun)**



МНН: ганиреликс (ganirelix).

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав

1 заполненный шприц (0,5 мл раствора) содержит:

активное вещество: ганиреликс (в виде ганиреликса ацетата) 0,25 мг;

вспомогательные вещества: уксусная кислота ледяная, маннитол, натрия гидроксид и/или уксусная кислота ледяная, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор без видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа: Антигонадотропин-рилизинг гормон.

Код АТХ: N01CC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ганиреликс является антагонистом ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона), который регулирует систему гипоталамус-гипофиз-половые железы путем связывания с рецепторами ГнРГ в половых железах. В результате происходит быстрое, сильное и обратимое подавление эндогенных гонадотропинов без начальной стимуляции, которая индуцируется агонистами ГнРГ. После многократного применения препарата в дозе 0,25 мг женщинами-добровольцами концентрации ЛГ, ФСГ и E₂ в сыворотке крови максимально повышались на 74%, 32% и 25% через 4, 16 и 16 часов после инъекции, соответственно. Уровни гормонов в сыворотке крови возвращались к исходным показателям в течение 2 дней после последней инъекции.

Фармакодинамические эффекты

У пациенток, которым проводилась контролируемая стимуляция яичников, средняя продолжительность применения ганиреликса составляла 5 дней. На протяжении лечения препаратом средняя частота повышения ЛГ (>10МЕ/л) с одновременным повышением уровня прогестерона (> 1 нг/мл) составляла 0,3 - 1,2% по сравнению с 0,8% в ходе лечения агонистами ГнРГ. Была замечена тенденция к увеличению количества случаев повышения ЛГ с одновременным повышением уровня прогестерона у женщин с более высокой массой тела (> 80 кг), при этом влияния на клинический эффект не наблюдалось. Тем не менее, основываясь на небольшом количестве пациентов, получавших лечение, подобное влияние не может быть исключено.

В случае выраженного ответа яичников либо в результате сильного воздействия гонадотропинов в ранней фолликулярной фазе, либо в результате высокой чувствительности яичников, преждевременный рост ЛГ может произойти раньше, чем на

9357 - 2019

6-й день стимуляции. Введение ганиреликса на 5-й день может предотвратить это преждевременное повышение ЛГ без ущерба для клинического эффекта.

Клиническая эффективность и безопасность

В контролируемых исследованиях по применению ганиреликса в сравнении с агонистами ГнРГ пролонгированного действия, лечение ганиреликсом сопровождалось более быстрым ростом фолликулов на протяжении первых дней стимуляции, но окончательное количество растущих фолликулов было несколько меньшим и продуцировало, в среднем, меньше эстрадиола. Такой отличающийся характер роста фолликулов требует, чтобы коррекция дозы ФСГ зависела от количества и размеров растущих фолликулов, а не от количества эстрадиола в циркулирующей крови. Подобных сравнительных исследований по применению корифоллитропина альфа в сравнении с антагонистами ГнРГ либо агонистами пролонгированного действия, не проводилось.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели после многократного подкожного введения ганиреликса (одна инъекция в сутки) были аналогичными показателям после однократного подкожного введения препарата. После повторного введения ганиреликса в дозе 0,25 мг в сутки равновесная концентрация, приблизительно 0,6 нг/мл, достигалась в течение 2-3 дней.

Фармакокинетический анализ указывает на существование обратной зависимости между массой тела и концентрацией ганиреликса в сыворотке крови.

Всасывание

После однократного подкожного введения 0,25 мг ганиреликса уровень ганиреликса в сыворотке крови повышается быстро и достигает максимальной концентрации (C_{max}) около 15 нг/мл на протяжении 1-2 часов (t_{max}). Биодоступность ганиреликса после подкожного введения составляет приблизительно 91%.

Метаболизм

Основным веществом, циркулирующим в плазме крови, является ганиреликс.

Ганиреликс также является основным веществом, выводящимся с мочой.

С калом выводятся только метаболиты. Метаболиты представляют собой небольшие фрагменты пептида, сформированные при ферментативном гидролизе ганиреликса на определенных участках. Характеристики метаболитов ганиреликса у человека были аналогичными таковым у животных.

Выведение

Период полувыведения ганиреликса ($t_{1/2}$) - около 13 часов. Препарат выводится с калом (около 75%) и мочой (около 22%).

Доклинические данные по безопасности

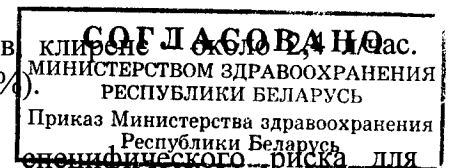
Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии токсичности повторных доз и генотоксичности.

Исследования репродуктивной функции, проводившиеся с применением ганиреликса в дозах от 0,1 до 10 мкг/кг/сутки подкожно у крыс и в дозах от 0,1 до 50 мкг/кг/сутки подкожно у кроликов, продемонстрировали повышение частоты резорбции плода в группах применения максимальных доз. Тератогенных эффектов не наблюдалось.

Показания к применению

Предотвращение преждевременного пикового повышения секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) у женщин, которым проводится контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В клинических исследованиях ганиреликс применяли с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (рФСГ) или корифоллитропином альфа, стимулятором фолликулов с пролонгированным действием.



Способ применения и дозы

Ганиреликс может назначать только специалист с опытом лечения бесплодия.

Режим дозирования

Ганиреликс применяется для предотвращения пикового повышения секреции лютеинизирующего гормона у женщин, которым проводится контролируемая стимуляция яичников (КСЯ). Контролируемую стимуляцию яичников фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) или корифоллитропином альфа можно начинать на 2-й или 3-й день менструального цикла. Ганиреликс (0,25 мг) следует вводить подкожно 1 раз в сутки, начиная, как правило, с 5-го или 6-го дня применения ФСГ или на 5-й или 6-й день, следующие за применением корифоллитропина альфа. День первой инъекции ганиреликса определяется в зависимости от ответа яичников, то есть от количества и размера растущих фолликулов и / или количества циркулирующего эстрадиола. Начало введения ганиреликса может быть отложено при отсутствии фолликулярного роста, хотя клинический опыт основан на введении ганиреликса на 5-й или 6-й день стимуляции.

Ганиреликс и ФСГ следует вводить приблизительно в одно и то же время. Однако эти препараты не следует смешивать в одном шприце, а для их введения нужно выбирать разные участки тела.

Коррекция дозы ФСГ должна зависеть от количества и размеров растущих фолликулов, а не от уровня эстрадиола в циркулирующей крови (см. раздел «Фармакодинамика»).

Ежедневное введение ганиреликса следует продолжать до дня, когда образовалось достаточное количество фолликулов необходимого размера. Окончательное созревание фолликулов может быть инициировано путем введения препарата человеческого хорионического гонадотропина (чХГ).

Определение даты последней инъекции ганиреликса

Исходя из длительности периода полувыведения ганиреликса, интервал между двумя инъекциями препарата не должен превышать 30 часов, а также интервал между введением ганиреликса и чХГ не должен превышать 30 часов, иначе может иметь место преждевременный пик ЛГ. Поэтому при введении ганиреликса по утрам его применение следует продолжать на протяжении всего периода применения гонадотропина, включая день инициирования овуляции. Если ганиреликс вводят во второй половине дня, последнюю инъекцию следует выполнить во второй половине дня, предшествующего дню инициирования овуляции.

Ганиреликс продемонстрировал безопасность и эффективность при применении у пациенток, которым проводятся многократные циклы лечения.

Потребность в поддержке лютеиновой фазы в циклах с использованием ганиреликса не изучалась. В клинических исследованиях поддержка лютеиновой фазы проводилась в соответствии с практикой учебных центров или в соответствии с клиническим протоколом.

Особые группы пациентов**Пациенты с нарушением функции почек**

Опыт применения ганиреликса у пациентов с нарушением функции почек отсутствует, поскольку такие пациенты были исключены из клинических исследований. Использование ганиреликса противопоказано женщинам с нарушением функции почек умеренной или тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения ганиреликса у пациентов с нарушением функции печени отсутствует, поскольку такие пациенты были исключены из клинических исследований. Следовательно, использование ганиреликса противопоказано пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Применение ганиреликса у детей не соответствует показаниям.

Способ применения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9357 - 2019

Ганиреликс следует вводить подкожно, предпочтительно в область бедра. Для предупреждения липоатрофии следует менять место введения препарата. Пациентка или ее партнер могут вводить ганиреликс самостоятельно, при условии, что они соответствующим образом проинструктированы и могут проконсультироваться со специалистом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ганиреликсу или любому из компонентов препарата.
- Гиперчувствительность к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ) или любому другому аналогу ГнРГ.
- Нарушение функции почек или печени умеренной или тяжелой степени.
- Период беременности или кормления грудью.

Особые указания и меры предосторожности

Гиперчувствительность

Особая осторожность рекомендована в отношении женщин с признаками или симптомами активных аллергических состояний. В ходе постмаркетинговых исследований имели место сообщения о случаях возникновения реакций гиперчувствительности после введения первой дозы ганиреликса (см. раздел «Побочное действие»). В связи с отсутствием достаточного клинического опыта не рекомендуется применять ганиреликс у женщин с тяжелыми аллергическими состояниями.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

Во время или после проведения стимуляции овуляции может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Риск появления этого осложнения всегда следует учитывать при проведении стимуляции гонадотропинами. При СГЯ проводят симптоматическое лечение, например, постельный режим, внутривенное введение электролитных или коллоидных растворов и гепарина.

Внематочная беременность

Поскольку у женщин с бесплодием, которым проводится вспомогательная репродукция, в частности - экстракорпоральное оплодотворение, часто имеется патология со стороны маточных труб, частота возникновения внематочной беременности может быть повышенной. Поэтому важно как можно раньше на УЗИ подтвердить наличие внутриматочной беременности.

Врожденная патология

Частота врожденной патологии после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может быть несколько выше, чем при спонтанном оплодотворении. Предполагается, что это связано с отличиями родительских характеристик (например, возраст матери, характеристики спермы) и с большей частотой многоплодной беременности после ВРТ. Нет признаков того, что применение антагонистов ГнРГ при вспомогательных репродуктивных технологиях сопровождается повышенным риском развития врожденной патологии. В клинических исследованиях, собравших данные относительно более 1000 новорожденных, было продемонстрировано, что частота врожденной патологии среди детей, родившихся после контролируемой стимуляции яичников, при которой применялся ганиреликс, сопоставима с частотой, о которой сообщалось при контролируемой стимуляции яичников, при которой применялся агонист ГнРГ.

Женщины с массой тела менее 50 кг и более 90 кг

Безопасность и эффективность применения ганиреликса у женщин с массой тела менее 50 кг или более 90 кг не установлены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие ганиреликса с другими лекарственными средствами не изучалось. Возможность взаимодействия препарата с широко применяемыми лекарственными

СОГЛАСОВАНО
 Министерством здравоохранения
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

средствами, включая гистамин, не может быть исключена.

9357 - 2019

Беременность и период кормления грудью

Беременность

Нет клинических данных о применении препарата в период беременности.

В исследованиях на животных введение ганиреликса во время имплантации приводило к резорбции плода (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Значение этих данных для человека не определено.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли ганиреликс в грудное молоко.

Применение ганиреликса противопоказано в период беременности и кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Ганиреликс используется для лечения женщин, подвергающихся контролируемой гиперстимуляции яичников в программах по репродукции. Ганиреликс используется для предотвращения пиков ЛГ, которые могли бы возникнуть у этих женщин во время стимуляции яичников.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние ганиреликса на способность управлять автотранспортом и механизмами не изучалось.

Побочное действие

Профиль безопасности

Ниже указаны побочные реакции, возникавшие у женщин, получавших ганиреликс в ходе клинических испытаний с использованием рекомбинантного ФСГ для стимуляции яичников. Побочные реакции при применении ганиреликса с использованием корифоллитропина альфа для стимуляции яичников аналогичны.

Перечень побочных реакций

Побочные реакции классифицированы согласно системе MedDRA орган-класс и частоте возникновения: очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100). Данные о частоте реакций гиперчувствительности (очень редко, <1/10000) были получены в результате постмаркетингового наблюдения.

Система органов	Частота	Побочная реакция
Иммунная система	Очень часто	Реакции гиперчувствительности (включая различные симптомы, такие как сыпь, отечность лица и диспноэ) ¹ . Усугубление ранее существовавшей экземы ² .
Нервная система	Нечасто	Головная боль.
Желудочно-кишечный тракт	Нечасто	Тошнота.
Нарушения общего состояния и реакции в месте введения	Очень часто	Местная кожная реакция в месте инъекции (преимущественно покраснение, с или без отечности) ³ .
	Нечасто	Недомогание.

¹ Симптомы отмечались после введения первой дозы ганиреликса.

² Имеется одно сообщение, реакция развилась после введения первой дозы ганиреликса.

³ Согласно данным, полученным в ходе клинических исследований:

через 1 час после введения препарата частота возникновения за цикл лечения как минимум одной местной кожной реакции умеренной или тяжелой степени (согласно сообщениям пациенток) составила 12% среди пациенток, получавших ганиреликс, и 25% среди пациенток, получавших агонист ГнРГ подкожно. Местные реакции, как правило,

9357 - 2019

исчезали в течение 4 часов после введения препарата.

Другие побочные реакции

Другие возникавшие побочные реакции были связаны с проведением контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) при ВРТ, в особенности – боль в области таза, вздутие живота, СГЯ, внематочная беременность и самопроизвольный аборт (см. раздел «Меры предосторожности »).

Передозировка

Передозировка может приводить к увеличению продолжительности действия препарата.

Нет данных об острой токсичности ганиреликса у человека, но маловероятно, что будут возникать токсические проявления. В клинических исследованиях при подкожном введении препарата в разовых дозах до 12 мг системных побочных реакций не наблюдалось. В исследованиях острой токсичности на крысах и обезьянах наблюдались только неспецифические токсические симптомы после внутривенного введения ганиреликса в дозах более 1 мг/кг и 3 мг/кг соответственно.

В случае передозировки - ганиреликс следует (временно) прекратить.

Форма выпуска и упаковка

Одноразовый предварительно заполненный шприц (силиконизированное стекло типа I), содержащий 0,5 мл стерильного, готового к использованию, водного раствора.

К каждому заполненному шприцу присоединена игла, закрытая серым эластомерным защитным колпачком для иглы, а также жестким колпачком из полипропилена.

Один заполненный шприц и инструкция по применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

Беречь от детей.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Завод-производитель, страна, адрес

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия.



SUN
PHARMA

Sun House, Plot No.201 B/1, Western Express Highway,
Goregaon (E), Mumbai – 400 063, Maharashtra, INDIA

