

APROVADO EM
03-12-2021
INFARMED

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ganirelix Theramex 0,25 mg/ 0,5 mL solução para injeção em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém acetato de ganirelix equivalente a 0,25 mg de ganirelix em 0,5 ml de solução aquosa. A substância ativa ganirelix (como acetato) (INN) é um decapeptido sintético com elevada atividade antagonista para a hormona de libertação da gonadotrofina fisiológica (GnRH). Os aminoácidos nas posições 1, 2, 3, 6, 8 e 10 do decapeptido fisiológico GnRH foram substituídos resultando no N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH com um peso molecular de 1570,3.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio.

Cada seringa pré-cheia contém <1 mmol de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injeção em seringa pré-cheia.

Solução aquosa límpida e incolor com um pH entre 4,5 e 5,5

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ganirelix é indicado para prevenir o pico prematuro de hormona luteinizante (LH) em mulheres submetidas a hiperestimulação ovárica controlada (HOC) para técnicas de reprodução assistida (TRA).

Nos estudos clínicos ganirelix foi utilizado com a hormona folículo-estimulante (FSH) humana recombinante ou com a corifolitropina alfa, um estimulante folicular sustentado.

4.2 Posologia e modo de administração

Ganirelix deve ser apenas prescrito por um especialista no tratamento da infertilidade.

Posologia

Ganirelix é usado para prevenir picos prematuros de LH em mulheres a fazer HOC. A hiperestimulação ovárica controlada com a FSH ou corifolitropina alfa pode ter início nos dias 2 ou 3 da menstruação. Ganirelix (0,25 mg) deve ser administrado subcutaneamente uma vez por dia, com início no 5º ou 6º dia da administração da FSH ou no 5º ou 6º dia após a administração de corifolitropina alfa. O dia de início de ganirelix depende da resposta ovárica, ou seja, do número e tamanho dos folículos em crescimento e/ou da quantidade de estradiol circulante. O início do ganirelix pode ser atrasado na ausência de crescimento folicular, embora a experiência clínica seja baseada no início de ganirelix no 5º ou 6º dia da estimulação.

Ganirelix e a FSH devem ser administrados aproximadamente ao mesmo tempo. No entanto, as preparações não devem ser misturadas e devem ser usados locais de injeção diferentes.

Os ajustes de dose da FSH devem ser feitos com base no número e dimensão dos folículos em crescimento e não na quantidade de estradiol circulante (ver secção 5.1).

O tratamento diário com ganirelix deve ser continuado até ao dia em que se consigam obter folículos suficientes de dimensão adequada. A maturação final dos folículos pode ser induzida pela administração de gonadotrofina coriónica humana (hCG).

Momento da última injeção

Devido à semivida de ganirelix, o intervalo entre duas injeções de ganirelix, bem como entre a última injeção de ganirelix e a injeção de hCG, não deverá exceder as 30 horas, uma vez que pode ocorrer um pico prematuro de LH. Deste modo, quando a administração de ganirelix é feita de manhã, o tratamento com ganirelix deve ser continuado ao longo de todo o período de tratamento com a gonadotrofina incluindo o dia de desencadeamento da ovulação. Quando a administração de ganirelix é feita à tarde, a última injeção de ganirelix deve ser administrada na tarde anterior ao dia de desencadeamento da ovulação.

Ganirelix tem revelado ser seguro e eficaz em mulheres submetidas a ciclos de tratamento múltiplos.

A necessidade de suporte da fase lútea em ciclos em que se utiliza ganirelix não foi estudada. Em estudos clínicos, o suporte da fase lútea foi dado de acordo com a prática clínica dos centros de estudo ou de acordo com o protocolo clínico.

Populações especiais

Compromisso renal

Não existe experiência sobre a utilização de ganirelix em mulheres com compromisso renal, uma vez que foram excluídas dos estudos clínicos. Portanto, a utilização de ganirelix é contraindicada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Não existe experiência sobre a utilização de ganirelix em mulheres com compromisso hepático uma vez que foram excluídas dos estudos clínicos. Portanto, a utilização de ganirelix é contraindicada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ganirelix na população pediátrica.

Modo de administração

Ganirelix deverá ser administrado subcutaneamente, preferencialmente na parte superior da perna. O local da injeção deverá variar para prevenir a lipoatrofia. A paciente ou o seu companheiro podem administrar eles próprios as injeções de ganirelix, desde que devidamente instruídos e tenham acesso a aconselhamento médico especializado.

Pode(m) ser observada(s) bolha(s) de ar na seringa pré-cheia. Isto é expectável e não é necessária a remoção da(s) bolha(s) de ar.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade à hormona de libertação da gonadotrofina (GnRH) ou a qualquer outro análogo da GnRH.
- Compromisso moderado ou grave da função hepática ou renal.
- Gravidez ou amamentação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reação de hipersensibilidade

Deve ter-se cuidado especial em mulheres com sinais e sintomas de problemas alérgicos ativos. Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade (tanto generalizadas como locais) com ganirelix, logo a partir da primeira dose, durante a vigilância pós-comercialização. Estes acontecimentos incluíram anafilaxia (incluindo choque anafilático), angioedema e urticária (ver secção 4.8). No caso de suspeita de reação de

hipersensibilidade, ganirelix deve ser suspenso e deve ser administrado tratamento apropriado. Na ausência de experiência clínica, não é recomendado o tratamento com ganirelix em mulheres com condições alérgicas graves.

Síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)

Pode ocorrer síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO) durante ou após a estimulação ovárica. A SHO deve ser considerada um risco intrínseco da estimulação da gonadotrofina. A SHO deve ser tratada sintomaticamente, por exemplo, com repouso, perfusão intravenosa de soluções de eletrólitos ou coloides e heparina.

Gravidez ectópica

Uma vez que as mulheres com infertilidade sujeitas a reprodução medicamente assistida, e particularmente a fertilização in vitro (FIV), apresentam com frequência anomalias nas trompas, a incidência de gravidezes ectópicas pode estar aumentada. A confirmação ecográfica precoce de que se trata de uma gravidez intrauterina, é, portanto, importante.

Malformações congénitas

A incidência de malformações congénitas após a utilização de Tecnologias de Reprodução Assistida (TRA) pode ser mais elevada do que em concepções espontâneas. Pensa-se que este facto se deve a diferenças existentes entre características parentais (por exemplo idade da mãe, características do esperma) e a uma incidência aumentada de gestações múltiplas. Em estudos clínicos em que foram investigados mais de 1.000 recém-nascidos, foi demonstrado que a incidência de malformações congénitas em crianças nascidas após tratamento de HOC usando ganirelix é comparável à relatada após tratamento de HOC usando um agonista GnRH.

Mulheres com peso inferior a 50 kg ou superior a 90 kg

A segurança e eficácia de ganirelix não foram estabelecidas nas mulheres com peso inferior a 50 kg ou superior a 90 kg (ver também secção 5.1 e 5.2).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A possibilidade de ocorrência de interações com medicamentos habitualmente utilizados, incluindo medicamentos que provocam a libertação de histamina, não pode ser excluída.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de ganirelix em mulheres grávidas. Em animais, a exposição ao ganirelix no momento da implantação resultou na reabsorção da ninhada (ver secção 5.3). A relevância destes dados para os humanos é desconhecida.

Amamentação

Não se sabe se o ganirelix é excretado no leite materno.

O uso de ganirelix é contraindicado durante a gravidez e a amamentação. (ver secção 4.3).

Fertilidade

Ganirelix é utilizado no tratamento de mulheres submetidas a hiperestimulação ovárica controlada em programas de reprodução assistida. Ganirelix é utilizado para prevenir picos prematuros de LH que, de outro modo, pode ocorrer nestas mulheres durante a estimulação ovárica.

Para posologia e modo de administração, ver secção 4.2.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A tabela abaixo mostra todas as reações adversas em mulheres tratadas com ganirelix em estudos clínicos que utilizaram a FSHrec para a estimulação ovárica. É expectável que as reações adversas com ganirelix utilizando a corifolitropina alfa para a estimulação ovárica sejam semelhantes.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas estão classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). A frequência das reações de hipersensibilidade (muito raros, $< 1/10.000$) foi deduzida a partir da vigilância pós-comercialização.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação Adversa
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, edema facial, dispneia, anafilaxia (incluindo choque anafilático), angioedema e urticária) ¹
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Náuseas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reação cutânea local no local da injeção (predominantemente rubor, com ou sem tumefação) ³
	Pouco frequentes	Mal-estar

¹ Foram notificados casos, logo a partir da primeira dose, entre mulheres que receberam ganirelix.

² Notificado numa mulher, após a primeira dose de ganirelix.

³ Em estudos clínicos, uma hora após a injeção, a incidência de, pelo menos, uma reação cutânea local moderada ou grave por ciclo de tratamento, como referida pelas doentes, foi de 12 % em doentes tratadas com ganirelix e 25 % em doentes tratadas subcutaneamente com um agonista GnRH. As reações locais geralmente desaparecem nas 4 horas após a administração.

Descrição das reações adversas selecionadas

Outras reações adversas notificadas estão relacionadas com o tratamento da hiperestimulação ovárica controlada para as TRA, especificamente dor pélvica, distensão abdominal, SHO (ver secção 4.4), gravidez ectópica e aborto espontâneo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem no ser humano pode resultar numa duração de ação prolongada.

Não existem dados disponíveis sobre a toxicidade aguda de ganirelix no ser humano. Estudos clínicos em que se procedeu à administração subcutânea de doses únicas de ganirelix até 12 mg não se observaram reações adversas a nível sistémico. Em estudos de toxicidade aguda realizados em ratos e macacos, só foram observados sintomas tóxicos não específicos, tais como hipotensão e bradicardia, após administração intravenosa de ganirelix em doses superiores a 1 e 3 mg/kg, respetivamente.

Em caso de sobredosagem, o tratamento com ganirelix deve ser (temporariamente) descontinuado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e análogos, hormonas de libertação anti-gonadotrofina, código ATC: H01CC01.

Mecanismo de ação

Ganirelix é um antagonista GnRH, o qual modula o eixo hipotálamo-hipófise-ovário por ligação competitiva aos recetores da GnRH na glândula pituitária. Como resultado, ocorre uma supressão rápida, profunda e reversível das gonadotrofinas endógenas, sem estimulação inicial, tal como induzida pelos agonistas GnRH. Após a administração de doses múltiplas de 0,25 mg de ganirelix a voluntárias, as concentrações séricas de LH, FSH, e E2 sofreram um decréscimo máximo de 74 %, 32 % e 25 %, às 4, 16 e 16 horas após a injeção, respetivamente. Os níveis séricos hormonais voltaram aos valores anteriores ao tratamento dois dias após a última injeção

Efeitos farmacodinâmicos

Em mulheres submetidas a estimulação ovárica controlada, a duração média do tratamento com ganirelix foi de 5 dias. Durante o tratamento com ganirelix, a incidência média do aumento de LH (> 10 UI/l) com um aumento simultâneo de progesterona (> 1 ng/ml) foi de 0,3-1,2 %, em comparação com 0,8 % durante o tratamento com agonista GnRH. Verificou-se uma tendência para um aumento da incidência da subida de LH e progesterona nas mulheres de peso corporal mais elevado (> 80 kg), mas não se verificou nenhum efeito quanto ao resultado clínico. No entanto, devido ao reduzido número de doentes tratadas até este momento, não se pode excluir a possibilidade do efeito.

No caso de uma resposta ovárica elevada, como resultado de uma elevada exposição às gonadotrofinas na fase folicular precoce ou como resultado de sensibilidade ovárica aumentada, podem ocorrer picos prematuros de LH antes do dia 6 de estimulação. O início do tratamento com ganirelix no dia 5 pode prevenir estes picos prematuros de LH

sem comprometer o resultado clínico.

Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos controlados de ganirelix com FSH, utilizando um protocolo longo de um agonista da GnRH como referência, o tratamento com ganirelix resultou num crescimento folicular mais rápido durante os primeiros dias de estimulação, mas a coorte final de folículos em crescimento foi ligeiramente menor e produziu, em média, menor quantidade de estradiol. Este padrão diferente de crescimento folicular requer que os ajustes de dose da FSH sejam baseados no número e dimensão dos folículos em crescimento e não na quantidade de estradiol circulante. Não foram realizados estudos comparativos similares com corifolitropina alfa utilizando quer um antagonista GnRH quer um protocolo longo com agonista.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos após múltiplas administrações por via subcutânea de ganirelix (uma injeção diária) foram similares aos observados após a administração de uma única dose subcutânea. Após a administração repetida de 0,25 mg/dia foram atingidos os valores de aproximadamente 0,6 ng/ml no estado de equilíbrio ao fim de 2 a 3 dias.

A análise farmacocinética indica uma relação inversa entre o peso corporal e as concentrações séricas de ganirelix.

Absorção

Após uma administração subcutânea única de 0,25 mg, os valores séricos de ganirelix sobem rapidamente e atingem máximos plasmáticos (C_{max}) de aproximadamente 15 ng/ml dentro de 1 a 2 horas (t_{max}). A biodisponibilidade de ganirelix após administração subcutânea é de aproximadamente 91 %.

Biotransformação

O principal componente em circulação no plasma é o ganirelix. Ganirelix também é o principal composto encontrado na urina. As fezes apenas contêm metabolitos. Os metabolitos são pequenos fragmentos peptídicos formados por hidrólise enzimática do ganirelix em locais específicos. O perfil metabólico de ganirelix no ser humano foi semelhante ao encontrado nos animais.

Eliminação

A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 13 horas e a depuração é de aproximadamente 2,4 l/h. A excreção ocorre por via fecal (aproximadamente 75 %) e urinária (aproximadamente 22 %).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos de reprodução realizados com ganirelix em doses de 0,1 a 10 µg/kg/dia, no rato, e de 0,1 a 50 µg/kg/dia, no coelho, ambos por via subcutânea, demonstraram um aumento da reabsorção da ninhada nos grupos que receberam doses mais elevadas. Não se observaram efeitos teratogênicos.

6. PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial

Manitol

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ácido acético glacial (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.2 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias de vidro incolor tipo I contendo 0,5 ml de solução aquosa estéril, pronta a usar, fechadas com rolha de êmbolo elastomérico e haste de êmbolo. Cada seringa pré-cheia é fixada a uma agulha para injeção (27G) com uma proteção elastomérica que entra em contato com a agulha. A proteção da agulha é feita por um plástico rígido ou por um sistema de segurança integrado.

Fornecido em embalagens contendo 1 ou 5 seringas pré-cheias, conforme especificado abaixo:

- 1 seringa pré-cheia
- 5 seringas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Inspeccione a seringa antes de usar. Utilize apenas seringas com soluções límpidas, isentas de partículas e de contentores não danificados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO