

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Аспорелікс 0.25, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 0,25 мг

Міжнародна непатентована назва: цетрорелікс

VI.2 Елементи для загального резюме

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Аспорелікс™ (цетрорелікс) показаний для профілактики передчасної овуляції у жінок, які проходять контрольовану стимуляцію яєчників з подальшим отриманням ооцитів та використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Технології допоміжної репродукції, такі як екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), вимагають стимуляції яєчників для збільшення кількості жіночих гамет, а отже, і шансів на успішний результат лікування. Аналоги гіпоталамічного гормону, лютеїнізуючий гормон-вивільняючий гормон (LHRH), який контролює секрецію гонадотропінів, ЛГ і ФСГ, з передньої частки гіпофіза, належать до стандартного медичного лікування захворювань, пов'язаних із гормонами. LHRH був виділений Schally et al. якому також вдалося синтезувати гормон. Агоністи ЛГРГ збільшували секрецію гонадотропінів. Коли там продовжується стимуляція гіпофіза, що викликає вивільнення ЛГ і ФСГ, також відбувається протилежна дія, пригнічення гонадотропіну та секреція статевих стероїдів. Збільшення стимуляції антагоністом LHRH призвело до підвищення передчасного сплеску ЛГ, який може спричинити гіперстимуляцію яєчників. Механізм цього ефекту заснований на десенсибілізації гонадотропних клітин і зниженні регуляції рецепторів гіпофіза, що призводить до селективної медичної гіпофізектомії. Кілька антагоністичних аналогів було синтезовано в 1990-х роках. Проте, раннє покоління антагоністів ЛГРГ було надто ліпофільним, а наступне покоління не підходить для клінічного застосування через набрякові побічні ефекти, викликані вивільненням гістаміну. Шляхом синтезу антагоністів ЛГРГ, що включають додаткову амінокислоту заміни, які не викликають набряку, наприклад, декапептид Цетрорелікс. Показано, що цетрорелікс безпечний і ефективний у пригніченні секреції гонадотропінів.

VI.2.2 Резюме переваг лікування

З досліджень в літературі можна підсумувати такі переваги:

1. Пригнічення антагоністом GnRH секреції гонадотропіну може бути швидко оберненими.
2. Цетрорелікс (антагоніст GnRH) знижує частоту синдрому гіперстимуляції яєчників.
3. Цетрорелікс виявився економічно ефективнішим, ніж агоністи GnRH.

VI.2.3 Невідомі дані щодо переваг лікування

Наразі немає даних щодо інших переваг лікування, окрім інгібування передчасного підвищення ЛГ у жінок, які проходять контрольовану стимуляцію яєчників.

VI.2.4 Резюме питань безпеки

Дані щодо безпеки були взяті з літератури.

Важка анафілактична реакція, яка проявилась з кашлем, висипанням і гіпотензією, спостерігалась в одного пацієнта після семи місяців лікування цетрореліксом (10 мг/день), у дослідженні за показаннями, не пов'язаними з безпліддям. Слід бути особливо обережним жінкам з ознаками та симптомами активних алергічних станів або схильним до алергії. Лікування цетрореліксом не рекомендується жінкам з важким алергічним станом.

Під час або після стимуляції яєчників, може виникнути синдром гіперстимуляції яєчників. Цю подію слід розглядати як внутрішній ризик процедури стимуляції з гонадотропінами. Лікування синдрому гіперстимуляції яєчників має бути симптоматичним, наприклад, відпочинок, внутрішньовенне введення електролітів/колоїдів та гепаринотерапія. Підтримку лютеїнової фази слід проводити відповідно до практики репродуктивних медичних центрів. На даний момент є

План управління ризиками, версія 2.0

обмежений досвід використання цетрореліксу під час повторної процедури стимуляції яєчників. Тому цетрорелікс слід застосовувати в повторних циклах лише після ретельної оцінки ризик/вигод. Після виключення попередніх умов, підвищення ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної фосфатази) виявлено у 1-2% пацієнтів, які приймали цетрореліксу під час процедури контрольованої стимуляції яєчників. Зростання коливалося до трьох разів перевищення верхньої межі норми. Клінічне значення цих висновків не визначено. Під час стимуляції у людини в менопаузі, гонадотропін та цетрорелікс не мали помітного впливу на рівень гормонів, окрім пригнічення викидів ЛГ.

Повідомлялося про місцеві реакції у місці ін'єкції (наприклад, еритема, почервоніння, свербіж, синці, набряк і свербіж). Як правило, вони мали тимчасовий характер і легкої інтенсивності. Також повідомлялося про рідкісні випадки реакцій гіперчутливості, включаючи псевдо алергічні/анафілактоїдні реакції.

Також повідомлялося про нудоту та головний біль.

Може розвинути синдром гіперстимуляції яєчників від легкого до середнього ступеня тяжкості (ступінь I або II за градацією BOO3) і нечасто може розвинути тяжкий синдром гіперстимуляції яєчників (III ступінь за градацією BOO3).

У фазі 3 досліджень цетрореліксу ацетату для ін'єкцій, було зареєстровано два випадки мертвонародження. Було розглянуто подальші дослідження 316 новонароджених у жінок, яким вводили цетрорелікс. В одного немовляти з пари новонароджених близнюків було виявлено аненцефалію при народженні. Він помер через чотири дні. З іншим близнюком було все нормально. Повідомлялося про дитину з дефектом міжшлуночкової перегородки та ще одну з двосторонньою вродженою глаукомою. Чотири вагітності, які закінчилися абортom за медичними показаннями під час фази 2 та фази 3 з контрольованим дослідженням стимуляції яєчників, мали великі аномалії (діафрагмальна грижа, трисомія 21, Клайнфельтера синдром, полімальформація та трисомія 18). У трьох із цих випадків, внутрішні цитоплазматичні ін'єкції сперми (ICSI) були застосованим методом запліднення; у четвертому випадку використовувався метод запліднення *in vitro* (ЕКЗ). Незначні вроджені аномалії, про які повідомляється, включають: надлишковий сосок, двостороння косоокість, неперфорована дівоча пліва, вроджені невуси, гемангіоми та синдром QT. Причинний зв'язок між повідомленими аномаліями та цетрореліксом невідомий. Кілька факторів, генетичні та інші (включаючи, але не обмежуючись, ICSI, IVF, гонадотропіни та прогестерон) ускладнюють вивчення причинного зв'язку.

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)
Місцеві реакції в місці введення (наприклад, еритема, почервоніння, свербіж, синці, набряк і свербіж)	Місцеві реакції в місці введення (наприклад, почервоніння, еритема, синці, свербіж, набряк і свербіж) носили минулий характер, мали слабку інтенсивність та короточасну тривалість.
Реакції гіперчутливості, в тому числі псевдоалергічна/ анафілактоїдна реакція.	Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про рідкісні випадки реакцій гіперчутливості, в тому числі анафілактоїдні реакції. Слід бути особливо обережним жінкам з ознаками та симптомами активних алергічних станів або схильним до алергії.
Нудота	Відповідно до літератури, частота нудоти була 1,3%.
Головний біль	Відповідно до літератури, частота головного болю була 1,1%.
Синдром гіперстимуляції яєчників	Згідно з літературними даними, частота синдрому гіперстимуляції яєчників становила 3,5%. Цю подію слід розглядати як невід'ємний ризик процедури стимуляції гонадотропінами.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)
Вроджені аномалії	Поширеність вроджених аномалій після використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з антагоністами GnRH або без них може бути дещо вищою, ніж після спонтанних зачатъ, хоча неясно, чи пов'язано це з факторами, властивими безплідним парам, чи з процедурами ДРТ. Обмежені дані клінічних досліджень подальшого спостереження за 316 новонародженими у жінок, яким призначали цетрорелікс для лікування безпліддя, свідчать про те, що цетрорелікс не підвищує ризик вроджених аномалій у нащадків.

Випадки з відсутньою інформацією

Ризик	Що відомо
Використання вагітними або у жінками в період грудного годування	Застосування Аспорелікс™ вагітними жінками не вивчалось. Безпечну дозу для вагітних і годуючи жінок не оцінювали. Застосування Аспорелікс™ (цетрорелікс ацетат для ін'єкції) протипоказане вагітним. Резорбція плоду, яка спостерігається в дослідженнях на тваринах, є логічним наслідком зміни

	гормонального фону, що є результатом антигонадотропних властивостей цетрореліксу, які також можуть призвести до втрати плоду у людей. Тому цей препарат не повинен призначатись вагітним. Невідомо, чи потрапляє цетрорелікс в жіноче молоко. Оскільки багато ліків потрапляє в жіноче молоко, а також через те що вплив цетрореліксу на лактацію та/або грудне годування дітей, не було визначено, використання Аспорелікс™ (цетрореліксу ацетат для ін'єкцій) не рекомендується використовувати жінкам, які годують груддю.
Використання в педіатрії	Використання Аспорелікс™ у педіатрії не вивчалось.
Застосування пацієнтами літнього віку	Застосування Аспорелікс™ пацієнтами літнього віку не вивчалось..
Застосування при таких супутніх захворюваннях, як порушення функції печінки або нирок	Застосування Аспорелікс™ пацієнтами, які мають такі супутні захворювання, як порушення функції печінки або нирок, не вивчалось.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків за проблемами безпеки

Проблеми безпеки на пізніх термінах

Місцеві реакції, синдром гіперстимуляції яєчників

Заходи з мінімізації ризиків
Мета і обґрунтування
Для моніторингу збільшення захворюваності, тяжкості або змін у клінічній картині представлення цих ефектів.
Усі ці питання безпеки включено до поточної Інструкції. Препарат продаватимуть лише за діючим рецептом.

VI.2.6 Запланований план розвитку після реєстрації

Власник реєстраційного посвідчення не запропонував жодного плану.

Дослідження, які є умовою реєстраційного посвідчення

Жодне з досліджень не є умовою реєстраційного посвідчення.

VI.2.7 Зведення змін до Плану управління ризиками з часом

Не застосовується.