

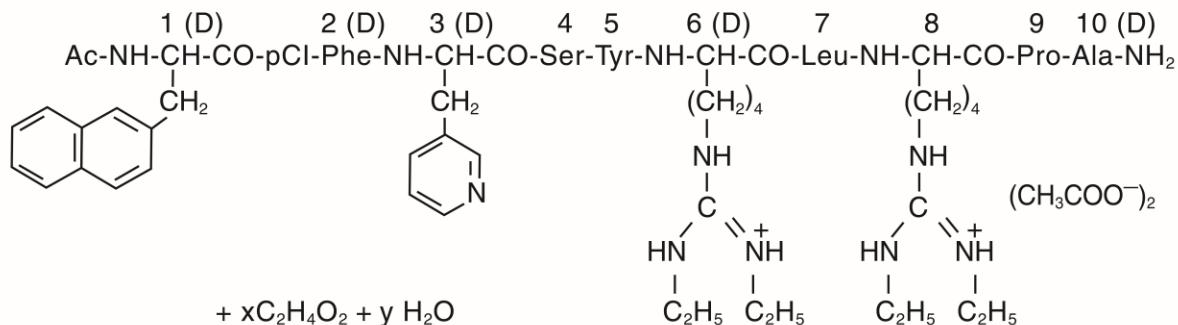
# Ganirelix Acetate Injection

FOR SUBCUTANEOUS USE ONLY

## 描述

Ganirelix Acetate Injection 是一种合成十肽，对于天然生成的促性腺激素释放激素 (GnRH) 具有高生物拮抗性。Ganirelix Acetate 衍生自原生 GnRH，在 1、2、3、6、8 和 10 位通过氨基酸取代形成如下分子式的多肽：N-乙酰基-3-(2-萘基)-D-丙氨酰基-4-氯-D-苯丙氨酰基-3-(3-吡啶基)-D-氨基酰基-L-丝氨酸酰基-L-酪氨酸酰基-N<sup>9</sup>,N<sup>10</sup>-二乙基-D-高精氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-N<sup>9</sup>,N<sup>10</sup>-二乙基-L-高精氨酸基-L-脯氨酸酰基-D-丙氨酰胺乙酸酯。Ganirelix Acetate 作为无水游离碱形式的分子量为 1570.4。结构式如下：

Ganirelix Acetate



Ganirelix Acetate Injection 是一种无色、无菌、即时可用水溶液，仅用于皮下注射。单剂量、无菌、预填充注射器包含 250 mcg/0.5 mL 的 Ganirelix Acetate、0.1 mg 冰醋酸、23.5 mg 甘露醇，以及用 NF 级乙酸和/或 NF 级氢氧化钠调整至 pH 值为 5.0 的注射用水。

## 临床药理学

GnRH 的脉冲式释放可刺激促黄体激素 (LH) 和促卵泡激素 (FSH) 的合成和分泌。卵泡月经中期和卵泡晚期的 LH 脉冲频率约为每小时 1 脉冲。这些脉冲能通过血清 LH 的瞬态升高而探测到。在月经中期，GnRH 释放的大幅增加会导致 LH 骤增。周期中间阶段的 LH 激增会引发几种生理活动，包括：排卵、卵母细胞减数分裂的恢复以及黄体化。黄体化会导致血清孕酮数值升高，同时雌激素水平下降。

Ganirelix Acetate 通过在垂体促性腺激素细胞和后续传导通路上完全阻断 GnRH 受体而起作用。这包括对促性腺激素分泌的快速、可逆抑制。与 FSH 相比，Ganirelix Acetate 对垂体 LH 分泌的抑制作用更显著。使用 Ganirelix Acetate 后未检测到内源性促性腺激素的初始释放，这与拮抗剂作用一致。停用 Ganirelix Acetate 后，垂体 LH 和 FSH 水平在 48 小时内完全恢复。

## 药代动力学

表 I. 汇总了对于健康成年女性单次和多次注射 Ganirelix Acetate Injection 的药代动力学参数。经过 3 天治疗后，血清浓度达到稳态。Ganirelix Acetate 的药代动力学参数在 125 至 500 mcg 的剂量范围内是与剂量成正比的。

**表 I:** 单次皮下 (SD) 注射 (n=15) 和七天内每天 SC 注射 (n=15) 情况下，250 mcg 的 Ganirelix Acetate 的平均（标准差）药代动力学参数。

	t <sub>max</sub> h	t <sub>1/2</sub> h	C <sub>max</sub> ng/mL	AUC ng·h/mL	CL/F L/h	V <sub>d</sub> /F L
Ganirelix Acetate 单次剂量	1.1 (0.3)	12.8 (4.3)	14.8 (3.2)	96 (12)	2.4 (0.2) <sup>†</sup>	43.7 (11.4) <sup>†</sup>
Ganirelix Acetate 多次剂量	1.1 (0.2)	16.2 (1.6)	11.2 (2.4)	77.1 (9.8)	3.3 (0.4)	76.5 (10.3)

t<sub>max</sub> 达到最大浓度时间

t<sub>1/2</sub> 清除半衰期

C<sub>max</sub> 最高血清浓度

AUC 曲线下面积；单剂量：AUC<sub>0-∞</sub>；多剂量：AUC<sub>0-24</sub>

V<sub>d</sub> 分布容积

<sup>†</sup> 基于静脉注射

CL 清除率 = 剂量/AUC<sub>0-∞</sub>

F 绝对生物利用度

## 吸收

Ganirelix Acetate 在皮下注射后被迅速吸收，注射后约 1 小时达到最高血清浓度。对健康女性志愿者进行单次 250 mcg 皮下注射后，Ganirelix Acetate 的平均绝对生物利用度为 91.1%。

## 分布

对于健康女性进行单次 250 mcg 剂量的静脉注射后，Ganirelix Acetate 的平均（标准差）分布容积为 43.7 (11.4) 升 (L)。体外人类血浆蛋白结合率为 81.9%。

## 代谢

对健康女性志愿者进行单剂量静脉内注射放射性标记 Ganirelix Acetate 后，Ganirelix Acetate 在长达 4 小时内是血浆中存在的主要化合物（血浆中总放射性的 50–70%），并在长达 24 小时内是尿液中存在的主要化合物（注射剂量的 17.1–18.4%）。在粪便中未发现 Ganirelix Acetate。Ganirelix Acetate 的 1–4 多肽和 1–6 多肽是粪便中观察到的主要代谢产物。

## 排泄

在单次剂量静脉内注射 1 mg [<sup>14</sup>C]-Ganirelix Acetate 后 288 小时，粪便和尿液中回收的 Ganirelix Acetate 在放射性标记总剂量中占比平均为 97.2%（分别为 75.1% 和 22.1%）。尿排泄几乎在 24 小时内完成，而粪排泄在注射 192 小时后开始趋于稳定。

## **特殊人群**

对于特殊人群（如老年、儿童、肾功能受损和肝功能受损患者），Ganirelix Acetate Injection 的药代动力学尚未确定（参阅“注意事项”）。

## 药物相互作用

尚未进行正式的体内或体外药物相互作用研究（参阅“注意事项”）。由于 Ganirelix Acetate 会抑制垂体促性腺激素的分泌，因此在控制性超排卵 (COH) 期间使用时，可能有必要调整外源性促性腺激素的剂量。

## **临床研究**

Ganirelix Acetate Injection 的疗效在两项充分且良好控制的临床研究确定的，其中所研究的女性具有正常的内分泌和盆腔超声参数。这些研究旨在排除患有多囊卵巢综合征 (PCOS) 的受试者以及卵巢储备能力较低或丧失的受试者。对于每位随机受试者使用一个周期的研究药物。在这两项研究中，从自然月经周期的第 2 或第 3 天早晨开始每天注射外源性重组 FSH [Follistim® (follitropin beta for injection) ] 150 IU。在第 7 或第 8 天早晨注射 Ganirelix Acetate Injection (第 6 天注射重组 FSH)。重组 FSH 的注射剂量根据从注射 Ganirelix Acetate 开始的个人反应进行调整。此后继续每天均注射重组 FSH 和 Ganirelix Acetate，直到至少三个卵泡达到 17 mm 直径，此时注射 hCG [Pregnyl® (chorionic gonadotropin for injection, USP) ]。注射 hCG 后，停止注射 Ganirelix Acetate 和重组 FSH。随后进行取卵，接着进行了体外授精 (IVF) 或卵胞浆内单精子注射 (ICSI)。

在一项多中心、双盲、随机、剂量探索研究中，评估了 Ganirelix Acetate Injection 在接受重组 FSH 的 COH 女性预防中 LH 激增的安全性和疗效。对 332 名 COH 患者注射 62.5 mcg 至 2000 mcg 剂量范围内的 Ganirelix Acetate Injection 和重组 FSH，以进行 IVF（参阅表 II）。注射 hCG 当天的血清 LH 中位数随着 Ganirelix Acetate 的剂量增加而减少。对于 62.5、125 和 250 mcg 的剂量，注射 hCG 当天的血清 E<sub>2</sub> (17 $\beta$ -雌二醇) 中位数分别为 1475、1110 和 1160 pg/mL。对于 500、1000 和 2000 mcg 的较高剂量 Ganirelix Acetate，分别观察到较低的峰值血清 E<sub>2</sub> 水平 823、703 和 441 pg/ml。表 II 中汇总数据表明，当 Ganirelix Acetate Injection 剂量为 250 mcg 时能达到最高妊娠率和移植率。

**表 II:** 该多中心、双盲、随机、剂量探索研究的结果，旨在评估 Ganirelix Acetate Injection 对接受重组 FSH 的 COH 女性中预防早发性 LH 骤增方面的疗效。

	Ganirelix Acetate Injection 的每日剂量 (mcg)					
	62.5 mcg	125 mcg	250 mcg	500 mcg	1000 mcg	2000 mcg
接受 Ganirelix Acetate 注射的受试者人数	31	66	70	69	66	30
进行 ET 的受试者数量 <sup>†</sup>	27	61	62	54	61	27
LH 增幅 ≥ 10 mIU/mL 的受试者人数 <sup>*</sup>	4	6	1	0	0	0
hCG <sup>‡</sup> 当天血清 LH (mIU//mL) 第 5 至 95 百分位数	3.6 0.6–19.9	2.5 0.6–11.4	1.7 < 0.25–6.4	1.0 0.4–4.7	0.6 < 0.25–2.2	0.3 < 0.25–0.8
hCG 日的血清 E <sub>2</sub> (pg/mL) <sup>§</sup> 第 5 至 95 百分位数	1475 645–3720	1110 424–3780	1160 384–3910	823 279–2720	703 284–2360	441 166–1940
有效妊娠率 <sup>Ω</sup>						
每次尝试, n (%)	7 (22.6)	17 (25.8)	25 (35.7)	8 (11.6)	9 (13.6)	2 (6.7)
每次移植, n (%)	7 (25.9)	17 (27.9)	25 (40.3)	8 (14.8)	9 (14.8)	2 (7.4)
移植率 (%) <sup>¶</sup>	14.2 (26.8)	16.3 (30.5)	21.9 (30.6)	9.0 (23.7)	8.5 (21.7)	4.9 (20.1)

(研究方案 38602)

\* 在开始 Ganirelix Acetate 疗法后。包括已经进行每日注射的受试者

‡ 中值

§ 平均 (标准差)

† ET: 胚胎移植

Ω 在 ET 后 5-6 周通过超声证实

在 Ganirelix Acetate 剂量为 125 mcg (6 名受试者中 3 名) 和 250 mcg (1 名受试者中 1 名) 的情况下，单独一过性的 LH 升高对成功妊娠无不良影响。此外，LH 增幅 ≥ 10 mIU/ml 的受试者中没有任何人出现早发性黄体化现象（表现为血清孕酮高于 2 ng/ml）。

通过一项多中心、开放标签、随机化研究评估 Ganirelix Acetate Injection 对于 COH 女性的疗效和安全性。使用黄体期 GnRH 激动剂作为参照治疗，研究 Ganirelix Acetate 250 mcg 的卵泡期治疗。总共有 463 位受试者接受了 Ganirelix Acetate 治疗，采用每日一次的皮下注射方式，从重组 FSH 治疗的第 6 天开始。重组 FSH 的剂量在卵巢刺激的前 5 天维持在 150 IU，然后由研究者在使用促性腺激素的第 6 天根据个人反应进行调整。表 III 对 Ganirelix Acetate 组群的结果进行了汇总。

**表 III:** 用于评估 Ganirelix Acetate Injection 对 COH 女性的疗效和安全性的多中心、开放标签、随机化研究的结果。

	<b>Ganirelix Acetate 250 mcg</b>
接受治疗的受试者人数	463
GnRH 类似物持续时间 (天数) <sup>§, ¥</sup>	5.4 (2.0)
重组 FSH 的持续时间 (天数) <sup>§, ¥</sup>	9.6 (2.0)
hCG 日的血清 E <sub>2</sub> (pg/mL) <sup>‡</sup> 第 5 至 95 百分位数	1190 373–3105
注射 hCG 当天的血清 LH (mIU/mL) <sup>‡</sup> 第 5 至 95 百分位数	1.6 0.6–6.9
LH 增幅 ≥ 10 mIU/mL 的受试者人数 <sup>*</sup>	13
> 11 mm 的卵泡数量 <sup>§, ¥</sup>	10.7 (5.3)
取卵的受试者人数	440
卵母细胞数量 <sup>¥</sup>	8.7 (5.6)
受精率	62.1%
进行 ET 的受试者数量 <sup>†</sup>	399
胚胎移植数量 <sup>¥</sup>	2.2 (0.6)
胚胎数量 <sup>¥</sup>	6.0 (4.5)
持续妊娠率 <sup>Ω, §</sup>	
每次尝试, n (%) <sup>λ</sup>	94 (20.3)
每次移植, n (%)	93 (23.3)
移植率 (%) <sup>¥</sup>	15.7 (29)

(研究方案 38607)

\* 在开始 Ganirelix Acetate 疗法后

‡ 中值

§ 仅限接受 hCG 注射的受试者

¥ 平均 (标准差)

† ET: 胚胎移植

Ω 在胚胎移植后 12–16 周通过超声证实

λ 包括一位通过宫内诱导而受孕的患者

部分中心仅限于不超过 2 个胚胎的移植 (基于当地执业标准)

Ganirelix Acetate 治疗的平均天数为 5.4 (2–14)。

### LH 骤增

周期中间阶段的 LH 激增会引发几种生理活动，包括：排卵、卵母细胞减数分裂的恢复以及黄体化。在 463 位接受了 Ganirelix Acetate Injection 250 mcg 注射的受试者中，有不足 1% 的受试者在 hCG 注射之前出现早发性 LH 骤增 (LH 增幅 ≥ 10 mIU/mL，显著表现为血清孕酮 > 2 ng/mL，或血清雌二醇明显降低)。

### 适应症及用法

Ganirelix Acetate Injection 用于对经历控制性超排卵的女性抑制早发性 LH 骤增。

## 禁忌症

Ganirelix Acetate Injection 对于以下条件禁用：

- 已知对 Ganirelix Acetate 或其任何成分（包括硬性针罩中可能含有的干燥天然橡胶/乳胶）过敏（请参阅“供应方式”）。
- 已知对 GnRH 或其他任何 GnRH 类似物过敏。
- 已知或疑似妊娠（参阅“注意事项”）。

## 警告

Ganirelix Acetate Injection 应由在治疗不孕不育症方面经验丰富的医生开具处方。在开始使用 Ganirelix Acetate 进行治疗前，必须排除妊娠情况。妊娠期间的 Ganirelix Acetate 安全用法尚未确定（参阅“禁忌症”和“注意事项”）。

## 注意事项

### 概述

应特别注意出现过敏迹象和症状的女性。在上市后监测期间，早在首次给药时就已报告了 Ganirelix Acetate 的超敏反应病例（全身性和局部），包括过敏反应（包括过敏性休克）、血管性水肿和荨麻疹（见不良反应）。如果怀疑发生超敏反应，应停止使用 Ganirelix Acetate 并给予适当的治疗。在没有临床经验的情况下，不建议对存在严重过敏情况的女性使用 Ganirelix Acetate 治疗。

本产品的硬性针罩含有干燥的天然橡胶/胶乳，其与本产品接触，可能引起过敏反应（参阅“禁忌症”和“供货”）。

### 患者信息

在接受 Ganirelix Acetate Injection 疗法前，患者应了解治疗的持续时间和必要的监测程序。应讨论可能出现不良反应的风险（参阅“不良反应”）。

如果患者已怀孕，不应开具 Ganirelix Acetate 处方。

### 实验室检查

在接受充分且良好对照临床试验的所有受试者中，发现中性粒细胞计数 $\geq 8.3 (\times 10^9/L)$ 者占 11.9%（最高为  $16.8 \times 10^9/L$ ）。此外，Ganirelix Acetate Injection 组内也观察到红细胞容积率和总胆红素下降。这些发现的临床意义尚未明确。

### 药物相互作用

尚未正式实施任何药物与药物间的相互作用研究。

### 致癌性、致突变性、致生育能力受损

目前尚未通过对 Ganirelix Acetate Injection 对动物造成的长期毒性研究来评估药物的致癌潜力。Ganirelix Acetate 在埃姆斯试验（鼠伤寒沙门氏菌和大肠埃希杆菌）中未出现诱变反应，在使用中国仓鼠卵巢细胞的体外测定中也未产生染色体畸变。

## **妊娠**

Ganirelix Acetate Injection 对于孕妇禁用。从第 7 天至近足月对怀孕大鼠和兔以最高 10 和 30 mcg/天的剂量（基于身体表面积，约为人类剂量的 0.4 至 3.2 倍）注射的情况下，Ganirelix Acetate 增加了吸收胎的发生率。胚胎异常的情况没有增多。在妊娠期和哺乳期接受 Ganirelix Acetate 治疗的雌性大鼠所产后代中未发现在生育能力、生理或行为特征方面出现与治疗相关的变化。

胚胎再吸收的效果是药物抗促性腺激素特性导致的激素水平变化的合理结果，这可能会导致人类胎儿死亡。因此，本药物不得用于孕妇（参阅“禁忌症”）。

## **哺乳期女性**

Ganirelix Acetate Injection 不得用于哺乳女性。目前尚不清楚该药物是否会通过母乳排出。

## **老年人使用**

Ganirelix Acetate Injection 的临床研究中 65 岁或以上年龄的受试者人数不足。

## **不良反应**

通过两项随机化、平行组、多中心控制临床研究评估了 Ganirelix Acetate Injection 的安全性。Ganirelix Acetate 的治疗持续时间为 1 至 14 天不等。表 IV 展示了在接受 Ganirelix Acetate 治疗的受试者中从注射 Ganirelix Acetate 第一天到通过超声确认妊娠期间发生率  $\geq 1\%$  的不良事件（不考虑因果关系）。

**表 IV：**常见不良事件发生率（在接受 Ganirelix Acetate 治疗的受试者中发生率  $\geq 1\%$ ）。完全控制临床研究（所有受试者治疗组）。

发生率 $\geq 1\%$ 的不良事件	Ganirelix Acetate N=794 % (n)
腹痛（妇科）	4.8 (38)
胎儿死亡	3.7 (29)
头痛	3.0 (24)
卵巢过激综合征	2.4 (19)
阴道流血	1.8 (14)
注射部位反应	1.1 (9)
恶心	1.1 (9)
腹痛（肠胃）	1.0 (8)

在上市后监测期间，报告过罕见数量的早在使用第一剂 Ganirelix Acetate 时就出现超敏反应（包括过敏性休克等过敏反应、血管性水肿和荨麻疹）的病例（参见“注意事项”）。

## **先天畸形**

一项针对超过 1,000 位新生儿的观察性研究，比较了使用 Ganirelix Acetate 的女性和 GnRH 激动剂历史对照组的女性所产新生儿患有先天畸形的发生率。这项研究表明使用 Ganirelix Acetate 进行 COH 治疗之后的女性所产新生儿和使用 GnRH 激动剂进行 COH 治疗之后的女性所产新生儿患有先天畸形的发生率相当。

某些使用辅助生殖技术 (ART) [特别是体外受精 (IVF) 或卵胞浆内单精子注射 (ICSI)] 后的先天畸形发生率可能比自然受孕后略高。这种稍高的发生率被认为是与父母特征（例如母亲年龄、母亲和父亲的遗传背景、精子特征）的差异以及 IVF 或 ICSI 后多胎妊娠的发生率较高有关。这些先天畸形与 Ganirelix Acetate Injection 的因果关系未知。

## 药物过量

尚未出现 Ganirelix Acetate Injection 用于人体注射的药物过量报告。

## 用法用量

在周期的第 2 或第 3 天开始 FSH 疗法后，可在卵泡中期至卵泡晚期每天皮下注射 Ganirelix Acetate Injection 250 mcg。利用内源性垂体 FSH 分泌，外源性注射 FSH 的要求可以降低。Ganirelix Acetate 的治疗应持续至注射 hCG 的当天。当存在足够数量和足够大小的卵泡时（通过超声评估），通过注射 hCG 诱发最后的卵母细胞成熟。如果在接受 FSH 疗法的最后一天卵巢异常肿大，则为了减少卵巢过激综合征（OHSS）的发生几率，应停止进行 hCG 注射。

## Ganirelix Acetate Injection 使用说明

1. Ganirelix Acetate Injection 装在单剂量、无菌、预填充注射器中，仅用于皮下注射。
2. 在预充注射器中可能会看到空气气泡。这是预料之中的，不需要去除气泡。
3. 用肥皂和清水彻底洗手。
4. 最方便的皮下注射部位是腹部的肚脐周围或大腿上部。
5. 注射部位应使用消毒剂擦拭，以去除表面任何细菌。清洁针头插入点周围 2 英寸的范围，并让清洁剂干燥至少一分钟，然后继续操作。
6. 将注射器朝上，拔掉针头护帽。
7. 用大拇指和另外一个手指捏起一大片皮肤。每次注射时稍微变动一下注射部位。
8. 将针头插入捏起的皮肤底部，针头和皮肤表面呈 45-90° 的角度。
9. 如果针头位置正确，则将注射塞向后拉时会吃力。如果有血液流入注射器中，则说明针尖刺到了静脉或动脉。如果发生了这种情况，请把针头稍微拔出一点并重新插入正确的部位（请勿将针头从皮肤中拔出）。或者，拔出针头并使用新的无菌、预填充注射器。然后用含消毒剂的棉签压住注射部位；注射部位应该会在 1 或 2 分钟内止血。
10. 将针头扎入合适位置后，缓慢平稳地轻推活塞，即可注入注射液且不会导致皮肤受损。
11. 快速拔出注射器，然后用含消毒剂的棉签压住注射部位。
12. 无菌、预填充注射器只能使用一次。丢弃未使用部分，然后进行适当处置。

## 供货

Ganirelix Acetate Injection 装在纸箱中，内含以下其中之一：

一次性、即时可用、单剂量、无菌、预填充 1 ml 玻璃注射器，内含 250 mcg/0.5 ml 的 Ganirelix Acetate 水溶液，使用不含乳胶的橡胶活塞封闭。每支 Ganirelix Acetate 无菌、预填充注射器附有一个 27 G x ½ 英寸针头，针头以天然橡胶/乳胶干胶针罩封闭，针罩与本产品接触。（参见禁忌症和注意事项，一般），NDC 编号 78206-138-01。

一次性、即用型、单剂量、无菌、预充式 1 毫升玻璃注射器，含有 250 微克/0.5 毫升 Ganirelix Acetate 水性溶液，用柱塞封闭。每个 Ganirelix Acetate 无菌预充式注射器均固定有一根 27 号 x  $\frac{1}{2}$  英寸的固定针头，并由硬质针头保护套 (RNS) 封闭，该保护套不是用天然橡胶乳胶制成的，NDC 编号为 78206-138-02。

## 存储

储存温度为 77°F (25°C)；允许短暂偏离至 59°F 至 86°F (15°C 至 30°C) [参见 USP 控制室温]。避光保存。

委托制造商：Organon & Co., 的子公司  
 Organon USA LLC  
Jersey City, NJ 07302, USA (美国)

专利信息：[www.organon.com/our-solutions/patent/](http://www.organon.com/our-solutions/patent/)

© 2024 Organon 集团公司。保留所有权利。

修订日期：2024 年 2 月

uspi-og8761-soi-2402r002

US-XGL-110082