核准日期：2018年05月16日
修改日期：2020年11月16日

晴乐®

醋酸加尼瑞克注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：醋酸加尼瑞克注射液

英文名称：Ganirelix Acetate Injection

汉语拼音：Cusuan Jia’niruike Zhusheye

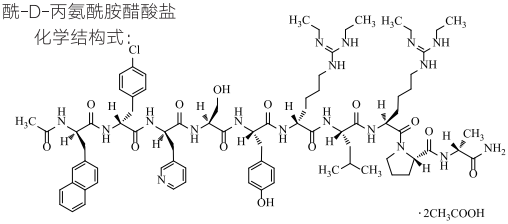
【成份】

本品活性成份为：醋酸加尼瑞克

活性成份加尼瑞克（INN）是一种合成十肽，对天然生成的促性腺激素释放激素（GnRH）具有高的拮抗活性。通过替代天然GnRH的第l、2、3、6、8、10位点上的氨基酸而形成以下肽分子式。

化学名称：N-乙酰-3-（2-萘）-D-丙氨酰-4-氯-D-苯丙氨酰-3-（3-吡啶）-D-丙氨酰-L-丝氨酰-L-酪氨酰-N^6-[双(乙氨)亚甲基]-D-赖氨酰-L-亮氨酰-N^6-[双(乙氨)亚甲基]-L-赖氨酰-L-脯氨酰-D-丙氨酰胺醋酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{80}H_{113}N_{18}O_{13}Cl \cdot 2CH_3COOH$

分子量：1690.42

本品其他组份为：冰醋酸，甘露醇，注射用水，用氢氧化钠和醋酸调节pH值。

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

本品在接受辅助生殖技术（ART）控制性卵巢刺激（COS）方案的妇女中使用，用于预防过早出现促黄体激素（LH）峰。

【规格】

0.5ml：0.25mg（以加尼瑞克计）

【用法用量】

本品应由对治疗不孕症有丰富经验的专业医师开立处方。

剂量

本品用于预防接受COS治疗过程中提早发生的LH峰。接受COS治疗的患者一般在月经周期第2或第3天开始使用卵泡刺激素（FSH），依据卵巢反应（例如生长发育的卵泡数量和大小以及/或外周血循环中的雌二醇水平），及时给予本品（0.25mg），每天一次，可有效预防早发LH峰的出现。根据临床应用经验，一般在FSH用药后第5天或第6天开始使用本品，但开始给药的时间应根据患者的个体化卵巢反应而决定。

本品和FSH应大约同时给药，但这两种药物不得混合，而且要在不同部位注射。

FSH剂量调整应基于生长发育的卵泡数量和大小进行，而不是循环中的雌二醇水平（见【药理毒理】）。为预防多卵泡发育导致的早发LH峰，本品应连续每日治疗，直至出现大小足够且数量充足的卵泡后给予人绒毛膜促性腺激素（hCG）诱导卵母细胞最后的成熟。

由于加尼瑞克的半衰期原因，本品两次注射的时间间隔以及本品最后一次注射和hCG注射的时间间隔不应超过30个小时，否则会出现早发的LH峰。因此，本品早晨用药时，自进行FSH卵巢刺激的第5或第6天开始给予本品，持续整个FSH治疗过程至诱发排卵的当日（包括诱发排卵当日）；本品晚间用药时，自进行卵巢刺激的第5天开始给予本品，持续整个FSH治疗过程至诱发排卵的前一夜。

本品对黄体期支持的需要还未进行研究。在临床试验中，根据生殖医学中心的经验给予黄体期支持。

肝脏或肾脏损害受试者：本品没有肝脏或肾脏损害受试者的使用经验，因此，不能给出特定的推荐剂量（见【禁忌】）。

给药方法

本品应皮下注射，最好是在大腿部。为防止皮下脂肪萎缩，应循环更换注射部位。如果能对患者或其伴侣给予充分指导，并可获得专家建议，可以自行注射本品。

【不良反应】

在包括1589名接受本品治疗的患者的临床试验中，下列不良反应及其发生率较为明显：

全身和给药部位反应

本品可能导致注射部位局部皮肤反应（主要表现为皮肤发红，伴或不伴肿胀）。在临床研究的每个治疗周期中，根据患者报告，注射后一小时，至少出现一次中度或严重的局部皮肤反应的发生率在接受本品治疗的患者中为12%，而在接受促性腺激素释放激素（GnRH）激动剂治疗的患者中为25%。局部反应通常在给药后4小时内消失。0.3%的患者报告有不适感。

免疫系统紊乱

上市后监测显示，在给予本品的患者中，有非常罕见病例报告在给予初次剂量时即发生超敏反应（包括皮疹，面部肿胀，呼吸困难，过敏反应（包含过敏性休克），血管性水肿和荨麻疹）。

神经系统紊乱

头痛（0.4%）。

胃肠紊乱

恶心（0.5%）。

报告的其他与辅助生殖技术控制性卵巢刺激治疗相关的不良反应有明显的盆腔疼痛，腹胀，卵巢过度刺激综合征（OHSS），异位妊娠及自然流产（见【注意事项】）。

【禁忌】

对本品活性成份或其中任何辅料过敏者禁用。

对GnRH或任何其他GnRH类似物过敏者禁用。

中度或重度肾脏或肝脏功能损害者禁用。

怀孕或哺乳期者禁用。

【注意事项】

对有过敏体征或症状的妇女应特别注意观察。在上市后不良反应监测中，有在使用初次剂量醋酸加尼瑞克时即出现超敏反应（包括全身的和局部的）案例的报道。这些案例包含过敏反应（包含过敏性休克），血管性水肿和荨麻疹（见【不良反应】）。如果

怀疑发生超敏反应，请停用醋酸加尼瑞克并给予适当治疗。在缺少临床经验的情况下，不建议对有严重过敏情况的妇女给予本品治疗。

本品的包装材料含天然乳胶，可能导致过敏反应（见【包装】）。

在卵巢刺激期间或之后可能会发生OHSS。必须考虑OHSS是促性腺激素刺激的内在风险。OHSS应对症治疗，例如休息，静脉滴注电解质溶液或胶体和肝素。

由于接受辅助生殖，尤其是体外受精（IVF）的不孕妇女，经常有输卵管异常的情况，异位妊娠的发生率可能增加。因此早期超声证实宫内孕是很重要的。

采用ART的先天性畸形发生率可能略高于自然怀孕，这被认为与父母的生物学特征（例如，产妇的年龄，精子特征）以及多胞胎的高发生率相关。1000多个新生儿的临床试验证明，采用本品进行COS治疗后出生的婴儿的先天性畸形发生率与使用GnRH激动剂进行COS治疗所报告的发生率相似。

本品在体重超过90公斤的妇女中的安全性和有效性还没有确立。

尚未对本品进行驾驶和机器操作能力影响的研究。

本品没有进行药物相容性研究。本品一定不能与其他药物混合使用。

使用前请检查注射器。仅在注射器包装完好，且在溶液清澈，无微粒的情况下使用。

任何未使用的药物或者废弃的材料应该按照当地的要求处置。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无孕妇使用加尼瑞克的临床数据。

动物实验中，在胚胎植入时暴露于加尼瑞克会导致胚胎再吸收（见【药理毒理】）。这些数据与人的相关性还未知。

尚不清楚加尼瑞克是否通过母乳分泌。

怀孕和哺乳期间禁止使用本品（见【禁忌】）。

【儿童用药】

不适用。

【老年用药】

不适用。

【药物相互作用】

尚未进行本品与其他药物相互作用的研究。

不能排除本品与常规药物，包括组胺释放药物相互作用的可能性。

【药物过量】

在人体中药物过量可能导致药物作用时间的延长。当药物过量时，应暂时停止本品的治疗。

尚无本品对于人体的急性毒性数据。本品单剂量最高达12mg的皮下给药临床研究未显示有全身不良反应。在对大鼠和猴子的急性毒性研究中，只有静脉注射加尼瑞克超过1mg/kg和3mg/kg后观察到非特异性毒性症状，如血压过低和心动过缓。

【药理毒理】

药理作用

促性腺激素释放激素（GnRH）的脉冲式释放能够刺激LH和FSH的合成和分泌。卵泡期中期和后期的LH脉冲频率大约是每小时1次。这些脉冲体现在血清LH的瞬时上升。在月经中期，GnRH的大量释放造成LH激增。月经中期的LH激增能引起数个生理反应，包括：排卵、卵母细胞减数分裂恢复和黄体形成。黄体形成造成血清黄体酮水平上升，同时雌二醇水平下降。

醋酸加尼瑞克是GnRH拮抗剂，可竞争性阻断垂体促性腺细胞上的GnRH受体，以及其后的转导通路。它产生一种快速、可逆的促性腺激素分泌抑制作用。醋酸加尼瑞克对脑垂体LH分泌的抑制作用强于对FSH的抑制作用。醋酸加尼瑞克不能引起内源性促性腺激素的首次释放，这与拮抗作用一致。醋酸加尼瑞克停药后48小时内，垂体LH和FSH水平可完全恢复。

毒理研究

遗传毒性：醋酸加尼瑞克Ames试验、CHO细胞染色体畸变试验结果均为阴性。

生殖毒性：妊娠大鼠和兔自第7天开始给予醋酸加尼瑞克，剂量为10、30ug/kg/天（按体表面积计算，约0.4-3.2倍于人体剂量），可见窝吸收发生率增加，未见胎仔异常。雌性大鼠妊娠和哺乳期间给予醋酸加尼瑞克，未见子代出现给药相关的生育力、体格与行为变化。

醋酸加尼瑞克注射液的抗促性腺激素作用能够引起激素水平变化导致胚胎吸收，并造成胎儿丢失。禁止妊娠妇女使用醋酸加尼瑞克注射液。

【药代动力学】

国外数据

对国外女性志愿者进行0.25mg加尼瑞克的单次皮下给药后，血药浓度在1-2小时（t_{max}）内达到峰浓度（C_{max}），约为15ng/mL。消除半衰期（$t_{½}$）约为13小时，清除率约为2.4L/h。经粪便（约75%）和尿液（约22%）排泄。本品皮下给药后的生物利用度约为91%。

在国外女性志愿者中，本品多次皮下给药（每日一次注射）后的药代动力学参数与单次皮下给药后的药代动力学参数相似。在多次进行0.25mg/日给药后的2-3天内，血药浓度达到稳态水平，约为0.6ng/mL。

国外试验的药代动力学分析显示，体重和本品血药浓度呈反比关系。

代谢模型

血浆中主要的循环组份是加尼瑞克。加尼瑞克也是尿液中发现的主要化合物，粪便中只含有代谢物。代谢物为加尼瑞克在其酶切限制位点被酶切水解形成的小肽片段。本品在人体与动物中的代谢模型相似。

中国人数据

对健康中国女性志愿者进行0.25mg加尼瑞克的单次皮下给药后约1小时，平均血药浓度为7.88ng/mL。平均消除半衰期时间、体重标准化后的清除率和体重标准化后的分布体积估计分别为12.1小时、80mL/h/kg和1.4L/kg。

【贮藏】

2-30℃贮藏，不得冷冻。贮藏在原包装内，以避光保存。

【包装】

一次性预填充注射器（I型硅化玻璃），含0.5 ml无菌，可供使用的水溶液，用橡胶塞（不含乳胶）封闭。每个预填充注射器附带一个针头，针头用天然橡胶制成的针头护帽封闭（见【注意事项】）。1支/盒、5支/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理总局标准YBH00192018。

【批准文号】国药准字H20183025。

【药品上市许可持有人】

名　　称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网　　址：http://www.cttq.com

天晴®