



Orgalutran[®]

ΜΙΑ ΕΠΙΚΕΝΤΡΩΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΑΣΘΕΝΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ **ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ**
ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Orgalutran®

ΜΙΑ ΕΠΙΚΕΝΤΡΩΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΑΣΘΕΝΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ
ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Πριν συνταγογραφήσετε το προϊόν παρακαλούμε να συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που βρίσκεται στις τελευταίες σελίδες του εντύπου

Συγγραφέας

Georg Griesinger, MD, MSc, PhD

Σύμβουλος Γυναικολόγος και Senior Λέκτορας
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Schleswig-Holstein
Campus Luebeck
Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Luebeck, Γερμανία



Εισαγωγή

Στην ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών (COS) χρησιμοποιείται συνδυασμός θεραπειών, η οποία προωθεί την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων και εξασφαλίζει επαρκή χρόνο για την ωρίμανση των ωοθυλακίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Η ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων διεγείρεται τυπικά με χορήγηση ανασυνδυασμένης ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (rFSH), ενώ ένα ανάλογο γοναδοεκλυτίνης (GnRH) χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της δραστηριότητας της υπόφυσης. Τα σχήματα στα οποία χρησιμοποιούνται GnRH αγωνιστές για την καταστολή της δραστηριότητας της υπόφυσης διαδόθηκαν ευρέως στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και γνώρισαν μεγάλη επιτυχία, αυξάνοντας τις πιθανότητες κύησης μετά από διέγερση ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Ωστόσο, αυτά τα σκευάσματα δεν είναι ιδιαίτερα εύχρηστα για τις ασθενείς, καθώς συχνά απαιτείται ένα πολύπλοκο και μακροχρόνιο θεραπευτικό σχήμα.

Η εμπειρία για τις ασθενείς μπορεί να είναι αρνητική, λόγω της καταπόνησης από τη θεραπεία (μεγαλύτερη διάρκεια και αυξημένος κίνδυνος για ανεπιθύμητες αντιδράσεις) και της ψυχικής εξάντλησης. Πρόσφατα, το κέντρο βάρους της θεραπείας της υπογονιμότητας μετατοπίστηκε από τη λήψη μεγάλου αριθμού ωαρίων και υψηλών ποσοστών κύησης προς μεγαλύτερα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη την ευεξία και την ασφάλεια της μητέρας και του παιδιού. Μια στρατηγική για την ελάφρυνση της θεραπείας είναι η χρήση απλουστευμένων, μικρότερης διάρκειας και ασφαλέστερων σχημάτων διέγερσης των ωοθηκών για IVF. Οι GnRH ανταγωνιστές παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι των GnRH αγωνιστών, λόγω του διαφορετικού τρόπου φαρμακολογικής δράσης τους στην υπόφυση. Περιορίζοντας δυναμικά τις αρνητικές παραμέτρους της εμπειρίας που βιώνεται κατά τη θεραπεία, τα ζευγάρια θα είναι ίσως πιο πρόθυμα να υποβληθούν σε επαναλαμβανόμενες απόπειρες μετά από έναν ανεπιτυχή κύκλο, κι άρα θα αυξηθεί η αθροιστική πιθανότητα μιας ασθενούς για αίσιο αποτέλεσμα.¹ Σκοπός της παρούσας μονογραφίας είναι να περιγραφούν οι ιδιότητες ενός GnRH ανταγωνιστή, του **Orgalutran®** (ganirelix-γκανιρελίξη), ο οποίος έχει αποδειχτεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματικός σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για IVF.

Ιστορική αναδρομή

Όταν πρωτοεισήχθη η COS, έως 20% των κύκλων θεραπείας ματαιώνονταν λόγω της εμφάνισης αυτόματης αιχμής της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).^{2,3} Αν και δεν είχαν αναπτυχθεί ειδικά για την αναστολή των αιχμών LH και άρα της πρόωρης ωχρινοποίησης, οι GnRH αγωνιστές ενσωματώθηκαν στην καθιερωμένη διαδικασία IVF (οι GnRH ανταγωνιστές δεν ήταν ακόμη διαθέσιμοι εκείνη την εποχή).⁴

Σε πολλές μεταγενέστερες μελέτες και σε μια πρώτη μετα-ανάλυση⁵ τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) με χρήση GnRH αγωνιστών για καταστολή της υπόφυσης πριν και κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης διέγερσης ωοθηκών, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό κλινικής κύησης ανά αρχόμενο κύκλο ήταν σημαντικά βελτιωμένο μετά την προσθήκη GnRH αγωνιστών στη διαδικασία. Η χρήση GnRH αγωνιστή μείωσε επίσης την πιθανότητα ακύρωσης του κύκλου. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην ενσωμάτωση των GnRH αγωνιστών σε καθιερωμένα πρωτόκολλα COS για να ελεγχθεί η χρονική στιγμή της τελικής ωρίμανσης του ωαρίου και της ωοθυλακιορρηξίας. Την εποχή της εν λόγω μετα-ανάλυσης, υπήρχαν διαθέσιμοι μόνο GnRH αγωνιστές και όχι ανταγωνιστές.⁵ Οι GnRH αγωνιστές που είναι διαθέσιμοι σήμερα και χρησιμοποιούνται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε COS είναι η triptorelin, η busarelin, η leuprolide και η nafarelin. Οι GnRH ανταγωνιστές κυκλοφόρησαν πιο πρόσφατα και οι μεταγενέστερες μελέτες απέκλυψαν πολλά οφέλη τους, τα οποία θα περιγράψουμε εδώ. Η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού με ανταγωνιστές είναι ίδια με των πρωτοκόλλων COS στα οποία χρησιμοποιείται GnRH αγωνιστής για την down-regulation (μειωρύθμιση) της υπόφυσης. Οι διαθέσιμοι επί του παρόντος GnRH ανταγωνιστές που χρησιμοποιούνται σε πρωτόκολλα COS είναι η ganirelix (Orgalutran®) και η cetrorelix (Cetrotide®). Και τα δύο σκευάσματα χορηγούνται με υποδόρια (SC) ένεση. Το Orgalutran είναι διαθέσιμο σε προγεμισμένη σύριγγα.

GnRH Ανάλογα: Μηχανισμός δράσης

Οι GnRH αγωνιστές αναστέλλουν την πρόωρη αύξηση της συγκέντρωσης της LH κατά τη διάρκεια COS με FSH μέσω ενός μηχανισμού απευαισθητοποίησης των υποδοχέων GnRH της υπόφυσης. Οι αγωνιστές αρχικά διεγείρουν την απελευθέρωση γοναδοτροπινών από την υπόφυση (flare-up έξαρση) για κάποιο χρονικό διάστημα και τελικά καταστέλλουν πλήρως τη δραστηριότητα της υπόφυσης (down-regulation) μετά από 2-3 εβδομάδες προηγηθείσας θεραπείας.

Ενώ η χρήση GnRH αγωνιστή καταλήγει στην επιθυμητή καταστολή των υποφυσιακών γοναδοτροπινών, το θεραπευτικό σχήμα διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και είναι πολύπλοκο, καθώς χρειάζονται περίπου 2 εβδομάδες για να επιτευχθεί επαρκής down-regulation των GnRH υποδοχέων της υπόφυσης και να μπορεί να ξεκινήσει η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν παρενέργειες, λόγω έλλειψης οιστρογόνων, όπως εξάψεις ή αλλαγές στη διάθεση, ποικίλης βαρύτητας.⁶ Οι ειδικοί της γονιμότητας και οι ασθενείς αναγνώρισαν λοιπόν γρήγορα την ανάγκη για μια μέθοδο που θα μπορούσε να εξασφαλίσει σχεδόν άμεση καταστολή της υποφυσιακής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα ένα μικρότερης διάρκειας και βολικότερο πρωτόκολλο θεραπείας. Η έγκριση του Cetrotide και του Orgalutran από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) το 1999 και το 2000, αντίστοιχα, σηματοδοτεί την κάλυψη αυτής της ιατρικής ανάγκης.

Αντίθετα με τους GnRH αγωνιστές, οι GnRH ανταγωνιστές καταστέλλουν άμεσα και ταχέως την απελευθέρωση γοναδοτροπινών, καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση. Αυτή η δράση των GnRH ανταγωνιστών δεν συνεπάγεται απευαισθητοποίηση της υπόφυσης, όπως συμβαίνει με

τους GnRH αγωνιστές. Για τον λόγο αυτό, η θεραπεία με ανταγωνιστή μπορεί να περιοριστεί μόνο για το χρονικό διάστημα της ωοθυλακικής φάσης, όταν οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτόματης, πρόωρης αιχμής LH. Με τους GnRH αγωνιστές, πρέπει πρώτα να υποχωρήσει το φαινόμενο του flare-up των γοναδοτροπινών και να επιτευχθεί το down-regulation της υπόφυσης, προτού ξεκινήσει η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών. Τα τυπικά θεραπευτικά σχήματα διέγερσης ωοθηκών στα οποία χρησιμοποιείται το αποκαλούμενο "μακρύ πρωτόκολλο" GnRH αγωνιστή και ένα πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή παρουσιάζονται στο Σχήμα 1.^{7,8} Όπως φαίνεται στο σχήμα, η διάρκεια της θεραπείας με χρήση αγωνιστή είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια της θεραπείας με χρήση ανταγωνιστή.

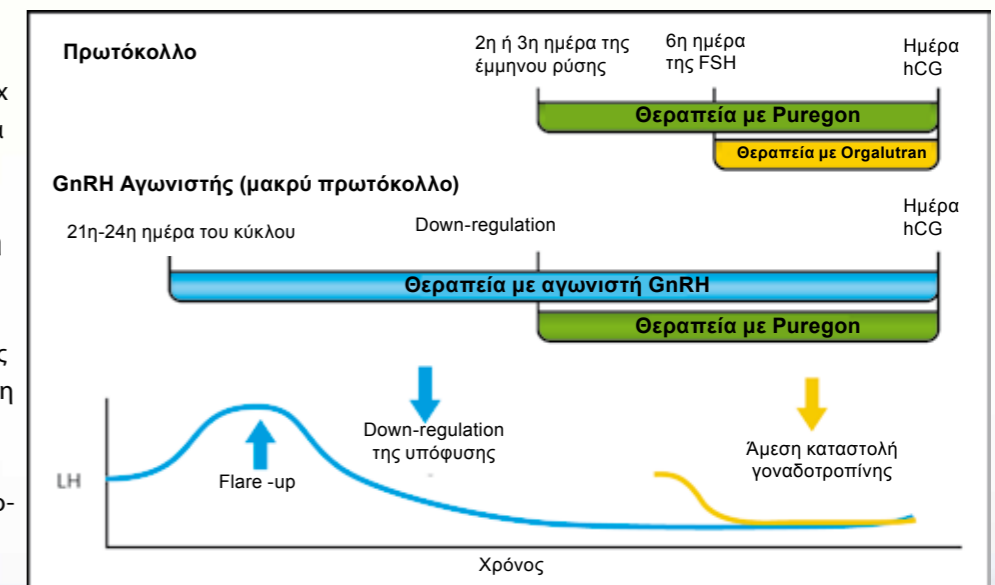
Ανασκόπηση Orgalutran

Το Orgalutran περιέχει το δραστικό συστατικό ganirelix και αναπτύχθηκε ειδικά για την καταστολή της πρόωρης αιχμής LH σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών για ART. Η ganirelix εγκρίθηκε από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Η.Π.Α. στις 29 Ιουλίου 1999, για την ένδειξη αυτή. Μετά την έγκριση στις Ηνωμένες Πολιτείες, δεν άργησε η έγκριση κυκλοφορίας σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στις 17 Μαΐου 2000. Το Orgalutran παρέχεται σε αποστειρωμένες, έτοιμες προς χρήση, μίας χρήσεως προγεμισμένες σύριγγες. Κάθε σύριγγα περιέχει 0,25 mg ganirelix σε 0,5 mL στείρου

υδατικού διαλύματος για ένεση. Το διάλυμα αυτό περιέχει οξικό οξύ, μαννιτόλη και ενέσιμο ύδωρ.

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το Orgalutran αναπτύχθηκε ειδικά για χρήση στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Το δραστικό συστατικό στο Orgalutran, τη ganirelix, είναι ένα συνθετικό δεκαπεπτίδιο με ισχυρή δράση ανταγωνιστή στους υποδοχείς GnRH και υψηλό βαθμό διαλυτότητας στο νερό, σταθερότητας, συγγένειας με τους υποδοχείς και αμελητέες ιδιότητες απελευθέρωσης ισταμίνης. Το Orgalutran δρα γρήγορα καταλαμβάνοντας ανταγωνιστικά τους υποδοχείς της GnRH και, άρα, αναστέλλοντας τη δράση τους χωρίς να προκαλείται ενεργοποίησή τους. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η κατασταλτική δράση αναστρέφεται ταχέως και τα επίπεδα LH και FSH επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα πλήρως μέσα σε 48 ώρες. Το Orgalutran επιφέρει μια πιο έντονη καταστολή της υποφυσιακής LH σε σύγκριση με την FSH (βλ. σελίδα 4, στήλη 1).



Σχήμα 1. Μια σύγκριση των θεραπευτικών σχημάτων χρησιμοποιώντας GnRH αγωνιστές (μακρύ πρωτόκολλο) και GnRH ανταγωνιστές σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε διέγερση ωοθηκών με ανασυνδυασμένη FSH (Puregon) για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. FSH = ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, hCG = Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, GnRH = Γοναδοεκλυτίνη, LH = Ωχρινοτρόπος ορμόνη.

Αναπαραγωγή με άδεια από Borm and Mannaerts. Hum Reprod. 2000;15:1490-14987 και προσαρμογή από Hodgen. Contemporary Obstetrics and Gynecology. 1990;25:10.8

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Το Orgalutran απορροφάται ταχέως και εκτενώς στη συστηματική κυκλοφορία κατόπιν SC (υποδόριας) χορήγησης, με αποτέλεσμα υψηλό ποσοστό βιοδιαθεσιμότητας (>90%). Κατά μέσο όρο, παρατηρήθηκε χρόνος ημίσειας ζωής 13 ώρες. Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση μετά από μία υποδόρια SC ένεση ήταν περίπου 1 ώρα.⁹ Περίληψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και της βιοδιαθεσιμότητας (με ενδοφλέβια [IV] και SC χορήγηση) του ganirelix παρατίθεται στον Πίνακα 1.⁹

Σε μια δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκε η φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων Orgalutran σε 15 υγιείς γυναίκες εθελόντριες. Οι συμμετέχουσες έλαβαν Orgalutran 0,125, 0,25, ή 0,50 mg άπαξ ημερησίως για διάστημα 7 ημερών. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής αποβολής κυμαίνονταν από 14 έως 16 ώρες και σταθερά επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από 2 με 3 ημέρες θεραπείας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, που επιτεύχθηκαν περίπου 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης, αυξήθηκαν αναλόγως με τη δόση. Μετά την τελευταία δόση 0,25 mg Orgalutran, οι συγκεντρώσεις LH και FSH στον ορό μειώθηκαν κατά 74% και 32%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα προ της θεραπείας επίπεδα. Η κατώτατη συγκέντρωση LH στον ορό επιτεύχθηκε μετά από 4 ώρες και το κατώτατο επίπεδο ενδογενούς FSH μετά από 16 ώρες. Οι συγκεντρώσεις LH και FSH επανήλθαν στα προ της θεραπείας επίπεδα μέσα σε 24 ώρες από την τελευταία ένεση, που σημαίνει ότι οι επιδράσεις του Orgalutran αναστρέφονται ταχέως με διακοπή του φαρμάκου.¹⁰

Πίνακας 1. Σύνοψη φαρμακοκινητικών παραμέτρων και αποτελεσμάτων βιοδιαθεσιμότητας που υπολογίστηκαν από συγκεντρώσεις ganirelix ορού των οποίων η μέτρηση έγινε μετά από χορήγηση IV και SC ganirelix 0,25 mg σε 15 υγιείς εθελόντριες

Φαρμακοκινητική παράμετρος	Όδος χορήγησης	
	IV	SC
C _{max} (ng/mL)	--	14.8 ± 3.2
T _{max} (h)	--	1.1 ± 0.3
Χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής	12.7 ± 3.7	12.8 ± 4.3
Απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα	--	91.3 ± 6.7

Σημείωση: Μέσες τιμές τυπικής απόκλισης ±. C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση, T_{max} = χρονικό σημείο εμφάνισης μέγιστης συγκέντρωσης. Προσαρμογή με άδεια από Obery et al. Fertil Steril. 1999;72:1001-1005.9

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΔΟΣΗΣ ORGALUTRAN

Η βέλτιστη δοσολογία Orgalutran προσδιορίστηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 333 γυναίκες (μέση ηλικία 31,6 έτη), οι οποίες υποβλήθηκαν σε COS με rFSH (Puregon®). Για τη διέγερση των ωοθηκών, χορηγήθηκε rFSH σε σταθερή ημερήσια δόση 150 IU επί 5 ημέρες από τη 2η μέχρι την 6η ημέρα του έμμηνου κύκλου. Από την 7η ημέρα του κύκλου κι έπειτα (έως και την ημέρα χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης [hCG] για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας [όταν παρατηρήθηκαν 3 τουλάχιστον ωοθυλάκια διαμέτρου ≥17 mm]), χορηγήθηκε Orgalutran ημερησίως με SC ένεση σε δόσεις από 0,0625 έως 2,0 mg. Οι συγκεντρώσεις του Orgalutran στον ορό αυξήθηκαν κατά τρόπο ευθέως ανάλογο με την αύξηση της δόσης, ενώ οι συγκεντρώσεις LH στον ορό, που μετρήθηκαν ακριβώς πριν από κάθε ένεση Orgalutran και 8 ώρες αργότερα, μειώθηκαν ταυτόχρονα (Σχήμα 2).¹¹ Το ποσοστό βιώσιμης κύησης 5 με 6 εβδομάδες

μετά την εμβρυομεταφορά ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της δόσης 0,25 mg (36,8% ανά κύκλο και 40,3% ανά μεταφορά). Επειδή η δόση των 0,25 mg Orgalutran ανέστειλε τις αιχμές LH κατά τη διάρκεια της διέγερσης ωοθηκών και εξασφάλισε καλή κλινική έκβαση, επιλέχθηκε ως η βέλτιστη ημερήσια δόση σε γυναίκες που υποβάλλονται σε COS.

ΦΑΣΗΣ 3 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΜΕ ORGALUTRAN

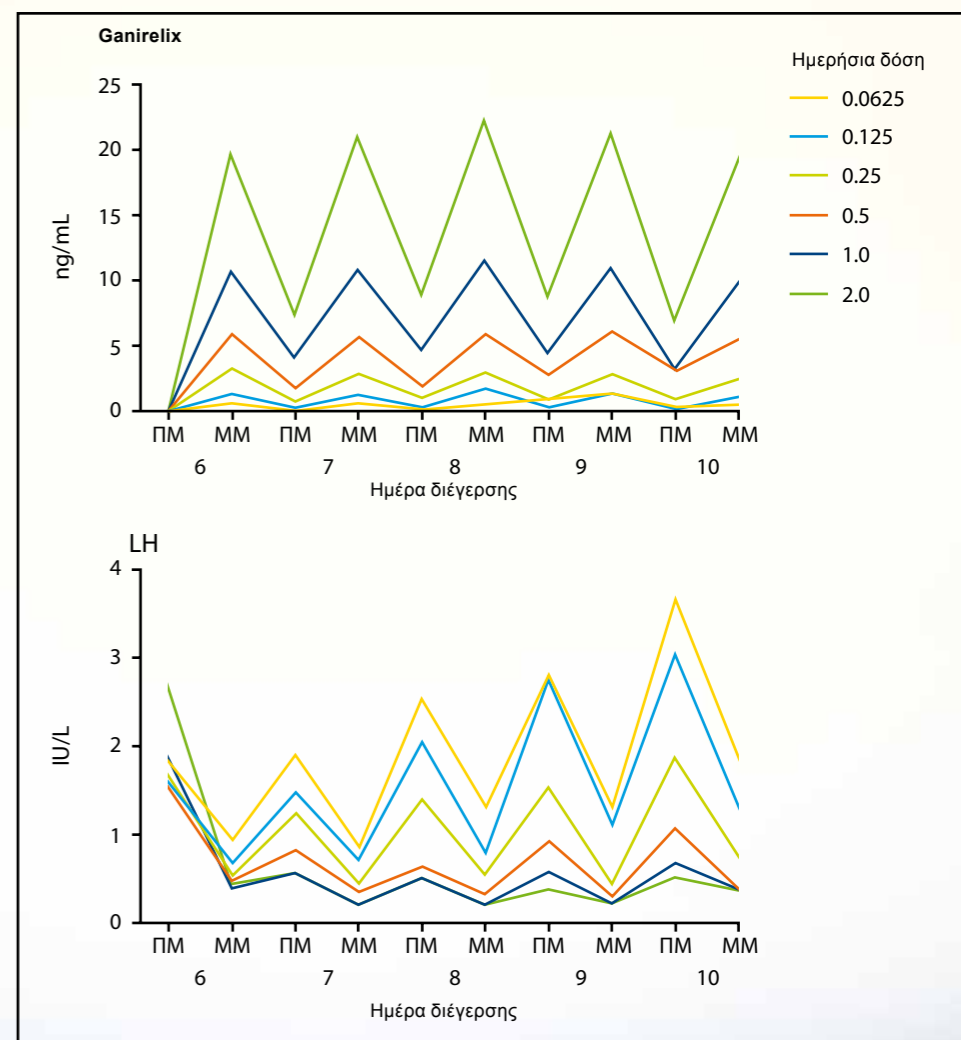
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΩΝ

Όταν πρωτοαναπτύχθηκε, τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Orgalutran εκτιμήθηκαν αρχικά στις παρακάτω 3 RCT, σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών με Puregon:

- Ευρωπαϊκή μελέτη, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (ITT): n=701⁷
- Μελέτη Βορείου Αμερικής, πληθυσμός ITT: n=297¹²
- Μελέτη Ευρώπης/ Μέσης Ανατολής, πληθυσμός ITT: n=337¹³

Οι μελέτες διεξήχθησαν στην Ευρώπη, στις Ηνωμένες Πολιτείες, στον Καναδά και στη Μέση Ανατολή, με συμμετοχή 43 μονάδων IVF. Προσφάτως ολοκληρώθηκε η ENGAGE, μια μεγάλου

μεγέθους, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική θεραπεία μελέτη φάσης 3.¹⁴ Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μιας εφάπαξ ένεσης μιας νέας κατηγορίας γοναδοτροπίνης, του παρατεταμένου διεγέρτη ωοθυλακίων corifollitropin alfa, κατά τη διάρκεια COS, με χρήση Puregon ως δραστική θεραπεία σύγκρισης. Τα τρέχοντα κλινικά πρωτόκολλα διέγερσης της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων σε γυναίκες προβλέπουν πολλαπλές



Σχήμα 2. Συγκεντρώσεις ganirelix ορού (πάνω πίνακας) και συγκεντρώσεις LH ορού (κάτω πίνακας) που υπολογίστηκαν πριν από κάθε ένεση ganirelix και περίπου 8 ώρες αργότερα. LH = ωχρινοτρόπος ορμόνη. Αναπαραγωγή με άδεια από την ομάδα μελέτης Ganirelix Dose-Finding Study Group. Hum Reprod. 1998;13:3023-3031¹¹

ενέσεις FSH. Η διαθεσιμότητα ενός παρατεταμένου διεγέρτη ωοθυλακίων θα επιτρέψει τη δημιουργία νέων θεραπευτικών σχημάτων, στα οποία απαιτούνται λιγότερες ενέσεις. Το σημαντικότερο, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη της εν λόγω μελέτης χρησιμοποίησαν Orgalutran ως GnRH ανάλογο για την καταστολή της πρόωρης αιχμής LH. Οι συμμετέχουσες επιλέχθηκαν από 34 κέντρα γονιμότητας της Βορείου Αμερικής και της Ευρώπης.

- Μελέτη ENGAGE, N=1506 ασθενείς¹⁴

Οι 3 αρχικές μελέτες είχαν παρόμοιους σχεδιασμούς και συνέκριναν τη διέγερση ωοθηκών για IVF με πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων του GnRH ανταγωνιστή Orgalutran έναντι του μακρού πρωτόκολλου GnRH αγωνιστή. Συμπεριλήφθηκαν υγιείς γυναίκες από υπογονίμα ζευγάρια. Άλλα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: ηλικία τουλάχιστον 18 ετών αλλά όχι άνω των 39 ετών, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεταξύ 18 και 29 kg/m², τακτικός έμμηνος κύκλος από 24 έως 35 ημέρες. Οι κατάλληλες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε Orgalutran (0,25 mg) ή σε πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή (μακρύ πρωτόκολλο) ως θεραπεία αναφοράς, σε αναλογία 2:1. Υπήρξαν 2 μεγάλες διαφορές μεταξύ των μελετών. Η πρώτη

αφορούσε στην επιλογή του GnRH αγωνιστή: στην Ευρωπαϊκή μελέτη χρησιμοποιήθηκε buserelin, στη μελέτη της Βορείου Αμερικής leuprolide και στη μελέτη Ευρώπης/Μέσης Ανατολής triptorelin. Η δεύτερη διαφορά αφορούσε στην επιλογή της δόσης έναρξης της rFSH (225 IU στη μελέτη της Βορείου Αμερικής και 150 IU στην Ευρωπαϊκή μελέτη και στη μελέτη Ευρώπης/Μέσης Ανατολής).

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Orgalutran ξεκίνησαν COS με Puregon τη 2η ή 3η ημέρα του έμμηνου κύκλου, με μια εφάπαξ καθημερινή SC ένεση. Μετά από 5 ημέρες ενέσεων Puregon, ξεκίνησε η θεραπεία με Orgalutran, η οποία χορηγήθηκε καθημερινά με SC ένεση στον μηρό. Η θεραπεία με Orgalutran συνεχίστηκε έως και την ημέρα χορήγησης hCG.

Στην ομάδα αναφοράς με GnRH αγωνιστή, η θεραπεία με αγωνιστή ξεκίνησε στο μέσο της ωχρινικής φάσης (ημέρα 21 έως 24) του προηγούμενου κύκλου με ημερήσια χορήγηση ενδορρινικά ή υποδοριώς. Η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών ξεκίνησε μετά από 2 εβδομάδες, εφόσον τεκμηριώθηκε το downregulation της υπόφυσης (επίπεδα οιστρα-

διόλης στον ορό <50 pg/mL ή <200 pmol/L).

Εάν δεν είχε επιτευχθεί το downregulation της υπόφυσης έπειτα από 2 εβδομάδες, η διέγερση αναβλόταν για μέγιστο διάστημα 14 ημερών.

Τόσο στην ομάδα Orgalutran, όσο και στην ομάδα του αγωνιστή, η COS ξεκίνησε με σταθερή ημερήσια δόση Puregon για τις πρώτες 5 ημέρες θεραπείας. Από την 6η

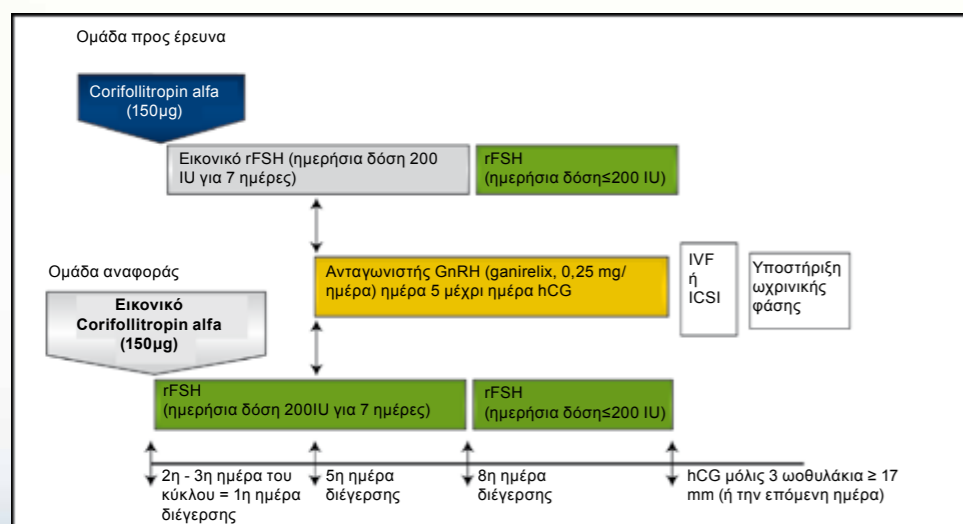
ημέρα κι έπειτα, η δόση του Puregon προσαρμόστηκε ανάλογα με την ωοθηκική ανταπόκριση, η οποία παρακολούθηθηκε μέσω υπερηχογραφήματος.

Στην πιο πρόσφατη δοκιμή ENGAGE, τα κριτήρια ένταξης ήταν παρόμοια με παλαιότερων μελετών, αλλά με κάποιες μικρές διαφορές. Οι γυναίκες που επιλέχθηκαν είχαν ηλικία από 18 έως 36 ετών, σωματικό βάρος >60 και ≤90 kg και ΔΜΣ από 18 έως 32 kg/m². Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 και έλαβαν εφάπαξ ένεση 150 μg corifollitropin alfa ή ένεση με εικονικό φάρμακο. Βλ. σχεδιασμό μελέτης στο Σχήμα 3.¹⁴ Καθώς η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και με διπλό εικονικό φάρμακο, και οι δύο ομάδες συνέχισαν ακολούθως τη θεραπεία με καθημερινές ενέσεις εικονικού φαρμάκου (πειραματική ομάδα—πάνω μέρος Σχήματος 3) ή ενέσεις Puregon (ομάδα ελέγχου με δραστική ουσία—κάτω μέρος Σχήματος 3). Μία εβδομάδα αργότερα, η θεραπεία συνεχίστηκε με καθημερινές ενέσεις Puregon για τις δύο ομάδες, μέχρι να ικανοποιηθούν τα κριτήρια χορήγησης hCG (αμέσως μόλις

παρατηρηθούν 3 ωοθυλάκια ≥17 mm ή την επόμενη ημέρα). Η δοσολογία FSH για της ημερήσιες ενέσεις ήταν 200 IU. Όλες οι ασθενείς ξεκίνησαν ενέσεις Orgalutran (0,25 mg/ημέρα) από την 5η ημέρα και μέχρι την ημέρα χορήγησης hCG. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης και ο αριθμός των ωαρίων που ελήφθησαν. Η ασφάλεια εκτιμήθηκε με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)/σοβαρές ΑΕ (ΣΑΕ), την τοπική ανοχή και την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της corifollitropin alfa.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ORGALUTRAN ENANTI ΕΠΙΜΗΚΟΥΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orgalutran, αύξηση των επιπέδων LH (≥10 IU/L) ταυτόχρονα με αύξηση των επιπέδων προγεστερόνης (>1 ng/mL) παρατηρήθηκε σε 1,5%, 0,4% και 1,5% των ασθενών στην Ευρωπαϊκή δοκιμή, στη δοκιμή Ευρώπης/Μέσης Ανατολής και στη δοκιμή Βορείου Αμερικής,



Σχήμα 3. Σχεδιασμός μελέτης ENGAGE, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη φάσης 3 για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μίας μόνο ένεσης corifollitropin alfa για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών χρησιμοποιώντας rFSH καθημερινά ως αναφορά. rFSH = ανασυνδυασμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, GnRH = γοναδοεκλυτίνη, IVF = εξωσωματική γονιμοποίηση, ICSI = ενδοωαριακή έγχυση σπέρματος ωαρίων. Προσαρμογή με άδεια από Devroey et al. Hum Reprod. 2009.

Πίνακας 2. Κλινικά αποτελέσματα από 3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που συνέκριναν το Orgalutran με GnRH ανταγωνιστές, και της μελέτης ENGAGE, που συνέκρινε το corifollitropin alfa, έναν παρατεταμένο διεγέρτη ωοθυλακίων, με το Puregon χρησιμοποιώντας Orgalutran ως ανάλογο GnRH για καταστολή της αιχμής LH

	Ευρωπαϊκή μελέτη 1999		Μελέτη Βορείου Αμερικής 2000		Μελέτη Ευρώπης / Μέσης Ανατολής 2000		ENGAGE 2009	
	Orgalutran	Buserelin	Orgalutran	Leuprolide	Orgalutran	Triptorelin	Corifollitropin alfa με Orgalutran	Puregon με Orgalutran
Μέσος αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν ανά κύκλο (SD)	8.7 (5.6)	9.7 (6.2)	11.7 (6.7)	14.1 (8.2)	7.9 (5.1)	9.6 (6.8)	13.7 (8.2)	12.5 (6.7)
Μέσος αριθμός εμβρύων που προέκυψαν (SD)	6.0 (4.5)	7.1 (5.2)	6.9 (4.1)	8.2 (5.2)	4.0 (3.0)	4.7 (3.0)	8.3 (5.6)	7.4 (4.8)
Έμβρυα καλής ποιότητας που προέκυψαν	3.3 (3.0)	3.5 (3.2)	4.3 (3.7)	4.8 (4.0)	2.7 (2.5)	2.9 (2.4)	4.6 (4.3)	4.4 (3.9)
Ποσοστό εμφύτευσης (%)	15.7	21.8	21.1	26.1	22.9	22.9	36.1	32.2
Ποσοστό συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης ανά κύκλο (%)	20.3	25.7	30.8	36.4	31.0	33.9	38.9	38.1

GnRH = γοναδοεκλυτίνη, LH = ωχρινότροπος ορμόνη, SD = τυπική απόκλιση.
 Προσαρμογή με άδεια από Out et al. Hum Fertil (Camb). 2002;5:G5-G10¹⁶.

αντίστοιχα. Η συνολική συχνότητα αύξησης των επιπέδων LH ταυτόχρονα με αύξηση των επιπέδων προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανάλογο ήταν 1,2% σε ασθενείς που έλαβαν Orgalutran και 0,8% σε ασθενείς που έλαβαν GnRH αγωνιστή, με συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες φάσης 3.

Γενικά, οι μελέτες φάσης 3 είχαν σχεδιασμό μελετών μη κατωτερότητας, με στόχο να συγκριθούν τα κλινικά αποτελέσματα με Orgalutran, π.χ. αριθμός ωαρίων και ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης. Διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των ωαρίων, το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης, ο αριθμός των εμβρύων καλής ποιότητας που προέκυψαν και το ποσοστό εμφύτευσης ήταν συγκρίσιμα στις ομάδες θεραπείας με GnRH ανταγωνιστή και με συμβατικό μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή. Τα κλινικά αποτελέσματα για τις μελέτες φάσης 3 παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.¹⁵

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την πιθανότητα συνεχιζόμενης κύησης στις μελέτες φάσης 3. Επίσης, και στις 3 μελέτες φάνηκε ότι, σε σύγκριση με GnRH αγωνιστή, το πρωτόκολλο θεραπείας με Orgalutran είχε ως αποτέλεσμα:

- Μικρότερης διάρκειας θεραπεία με GnRH ανά-

λογο (4 έως 5 ημέρες έναντι 22 έως 26 ημερών)

- Μικρότερης διάρκειας διέγερση ωοθηκών (1 έως 2 ημέρες)
- Λιγότερη απαιτούμενη ποσότητα Puregon για τη διέγερση (περίπου 300 IU)
- Η τελική ωοθυλακική κοόρτη ήταν ελαφρώς μικρότερου μεγέθους και παρήγαγε κατά μέσο όρο λιγότερη ποσότητα οιστραδιόλης
- Μια οριακή μείωση στον αριθμό των συμπλεγμάτων ωοφόρου δίσκου-ωαρίου που ελήφθησαν (περίπου 1 με 2)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ORGALUTRAN ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ENGAGE

Όπως φαίνεται στη στήλη της μελέτης ENGAGE του Πίνακα 2, η χρήση Orgalutran στην πειραματική ομάδα και στην ομάδα αναφοράς Puregon έχει ως αποτέλεσμα ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης 38,9% και 38,1%, αντίστοιχα. Η μελέτη αυτή είχε σχεδιασμό μελέτης μη κατωτερότητας όσον αφορά την επίτευξη συνεχιζόμενης κύησης, δοκιμάζοντας τον πειραματικό παρατεταμένο διεγέρτη ωοθυλακίων corifollitropin alfa έναντι Puregon σε πρωτόκολλο

ανταγωνιστή. Τα αποτελέσματα της μελέτης όχι μόνο επισημαίνουν τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα με τη χρήση corifollitropin alfa ως παρατεταμένου διεγέρτη των ωοθυλακίων (ο μέσος αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν ήταν 13,7 έναντι 12,5 στην ομάδα Puregon), αλλά και τη μεγάλη πιθανότητα συνεχιζόμενης κύησης που μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ένα πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή σε έναν πληθυσμό ασθενών με φυσιολογική ανταπόκριση και με δημογραφικά και ανθρωπομορφικά χαρακτηριστικά που αντιστοιχούν στο μέσο όρο. Αν και δεν είναι δυνατό να γίνουν διασταυρούμενες συγκρίσεις δεδομένων από τις πρώτες μελέτες φάσης 3 και τη μελέτη ENGAGE, η προηγούμενη κλινική εμπειρία με ανταγωνιστές, αντανακλάται στα μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας της μελέτης ENGAGE σε σύγκριση με εκείνα των αρχικών μελετών του 1999 και του 2000. Ιδιαίτερα αξιο λόγου είναι ότι το μεγαλύτερο αυτό ποσοστό κύησης δεν επιτεύχθηκε με τίμημα υψηλότερη συχνότητα πολύδυμων κυήσεων, καθώς ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρθηκαν και η συχνότητα πολύδυμων κυήσεων ήταν συγκρίσιμα στη μελέτη ENGAGE και στις πρώτες μελέτες φάσης 3. Προς επεξήγηση: Το ποσοστό συνεχιζόμενης μονήρους κύησης για το σκέλος Orgalutran στη μελέτη ENGAGE ήταν 76,9%, ενώ το ποσοστό συνεχιζόμενης μονήρους κύησης στην αρχική Ευρωπαϊκή μελέτη ήταν 76,2%.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ 3)

Συνολικά, 1217 άτομα έλαβαν Orgalutran στη μελέτη καθορισμού της δόσης ή σε μία από τις πρώτες μελέτες φάσης 3. Η συνολική συχνότητα ΑΕ και ΣΑΕ σε αυτές τις μελέτες παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 3. Η συνολική συχνότητα ΑΕ και ΣΑΕ σε άτομα που έλαβαν Orgalutran ήταν 23,0% και 3,0%, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές ΑΕ ήταν οίδημα, ερυθρότητα και άλγος. Στις μελέτες φάσης 3, το Orgalutran έγινε γενικά καλά ανεκτό και καμία ασθενής δεν

διέκοψε τη θεραπεία λόγω ΣΑΕ. Από τις 1506 ασθενείς στη μελέτη ENGAGE, 19 (1,3%) διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ΑΕ ή ΣΑΕ. Όσον αφορά ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για άλλη αιτιολογία, οι περισσότερες ασθενείς σε κάθε σκέλος διέκοψαν τη θεραπεία (2,8%) λόγω χαμηλής ή ανεπαρκούς ανταπόκρισης που είχε αποτέλεσμα κανένα, ελάχιστα ή κακής ποιότητας έμβρυα. Η ΑΕ που αναφέρθηκε συχνότερα σε αυτή τη μελέτη ήταν πυελικό άλγος (12% και στις δύο ομάδες).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

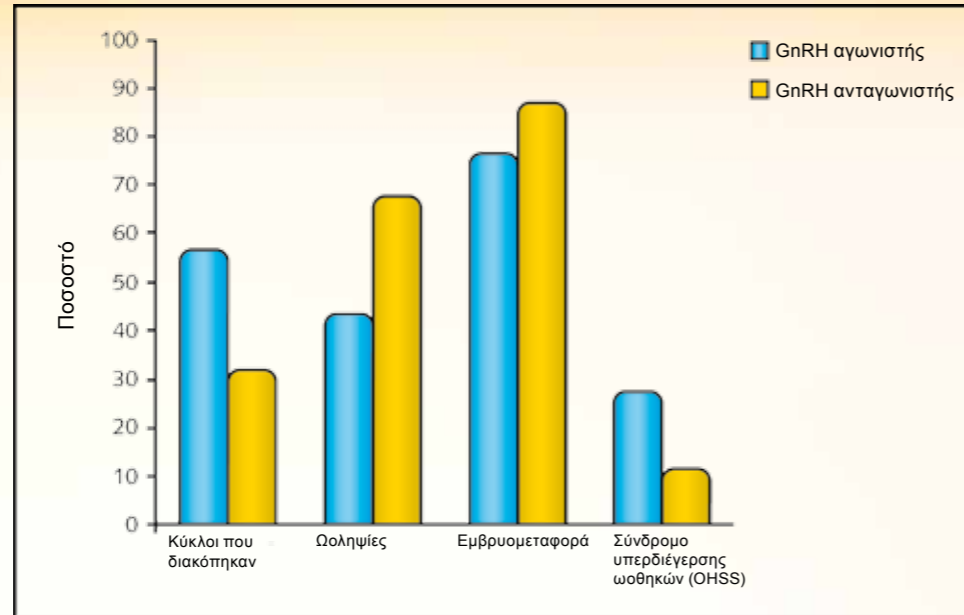
Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της COS στα πλαίσια IVF. Το σύνδρομο αναπτύσσεται μετά την τελική ωρίμανση του ωαρίου μέσω hCG και, κατά κανόνα, επιδεινώνεται από μια επακόλουθη εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ήπιου έως σοβαρού βαθμού OHSS ήταν μικρότερος σε ασθενείς που έλαβαν GnRH ανταγωνιστή, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν GnRH αγωνιστή στις μελέτες φάσης 3, αν και οι διαφορές δεν είχαν στατιστική σημαντικότητα λόγω της σχετικής σπανιότητας του συνδρόμου και του ανεπαρκούς μεγέθους δείγματος στις επιμέρους μελέτες. Στην Ευρωπαϊκή μελέτη, η συχνότητα OHSS ήταν 2,4% στην ομάδα του Orgalutran και 5,9% στην ομάδα του αγωνιστή.¹⁵ Στη μελέτη Ευρώπης/Μέσης Ανατολής, 4 ασθενείς (1,8%) στην ομάδα του Orgalutran και 1 ασθενής (0,9%) στην ομάδα του αγωνιστή είχαν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με OHSS.¹³ Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρού OHSS που αναφέρθηκε στη μελέτη της Βορείου Αμερικής ήταν 1,5% σε ασθενείς που έλαβαν Orgalutran και 2,0% σε ασθενείς που έλαβαν αγωνιστή.¹² Το εύρημα του χαμηλότερου κινδύνου για OHSS συνολικά ήταν αναμενόμενο, καθώς σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή είχε παρατηρηθεί μικρότερος αριθμός αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και, κατ' επέκταση, μικρότερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στον ορό.

Πίνακας 3. Ασθενείς με τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια(ΑΕ) και στις 3 μελέτες με Orgalutran

	Orgalutran (n=1217)		Buserelin (n=236)		Leuprolide (n=99)		Triptorelin (n=111)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ασθενείς με ΑΕ (περιλαμβάνοντας σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ΣΑΕ)	280	23.0	74	31.4	41	41.4	24	21.6
Ασθενείς με ΣΑΕ	37	3.0	11	4.7	0	0	3	2.7
Ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο (περιλαμβάνοντας ΣΑΕ) ^a	36	2.9	9	3.8	6	6.1	2	1.8

^aΚρίθηκε από τον ερευνητή ότι σχετίζεται σίγουρα ή πιθανώς με το φάρμακο της μελέτης.

Σε μια επόμενη, ερευνητικής πρωτοβουλίας, προοπτική μελέτη παρατήρησης σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για OHSS, 56,3% των κύκλων με GnRH αγωνιστές ματαιώθηκαν λόγω επαπειλούμενου OHSS, έναντι μόνο 32,2% των κύκλων με GnRH ανταγωνιστές.¹⁶ Στη συγκεκριμένη μελέτη, η πραγματική επίπτωση OHSS ήταν χαμηλότερη (απόλυτη διαφορά 16,1%) σε γυναίκες που έλαβαν GnRH ανταγωνιστή, σε σύγκριση με γυναίκες που έλαβαν GnRH αγωνιστή ($P=0,006$), όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.¹⁶



Σχήμα 4. Σύγκριση παραγόντων αποτελεσματικότητας και περιστατικών OHSS μεταξύ των 2 τύπων θεραπείας. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοστά. Οι διαφορές ήταν στατιστικώς σημαντικές στους κύκλους που διεκόπησαν, στις ωοληψίες (και τα δύο $P<0,001$), στις εμβρυομεταφορές ($P<0,003$), και στο OHSS ($P=0,006$). GnRH = gonadotropin-releasing hormone (γοναδοεκλυτίνη); OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome (Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών). Αναπαραγωγή με άδεια από τον Ragni et al. Hum Reprod. 2005;20:2421-2425.16

Η συχνότητα OHSS στη μελέτη ENGAGE ήταν παρόμοια στην ομάδα της corifollitropin alfa και στην ομάδα του Puregon, και οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες έως μέτριες βαρύτητας. Το ποσοστό ασθενών με OHSS (σοβαρό) ήταν 1,9% έναντι 1,3% (σκέλος corifollitropin alfa έναντι σκέλους Puregon).

ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Στοιχεία που αφορούν τις γεννήσεις και την υγεία των νεογνών σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF ή ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI) συγκεντρώθηκαν από 5 κλινικές μελέτες στις οποίες οι γυναίκες έλαβαν Orgalutran ή GnRH αγωνιστή. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά την απώλεια κυήματος μετά από 16 εβδομάδες κύησης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ούτε στη συχνότητα ούτε στη φύση των επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού στις 2 ομάδες. Η συνολική μέση ηλικία κύησης ήταν περίπου 38,0 εβδομάδες, κυμαινόμενη από 39 εβδομάδες για μονήρεις κυήσεις έως 34 εβδομάδες για τρίδυμα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των νεογνών στις ομάδες Orgalutran και αγωνιστή. Το συνολικό μέσο βάρος στη γέννηση για μονήρεις κυήσεις, δίδυμα και τρίδυμα ήταν 3200, 2300 και 1850 g, αντίστοιχα.

Συγγενείς δυσπλασίες παρατηρήθηκαν σε 32 από 424 (7,5%) έμβρυα σε ≥ 26 εβδομάδες κύησης στην ομάδα του Orgalutran και σε 10 από 181 (5,5%) στην ομάδα αγωνιστή. Μείζων δυσπλασία, που ορίστηκε ευρέως ως μια κατάσταση που προκαλεί δυσλειτουργικότητα ή χρήζει χειρουργικής επέμβασης, συνέβη σε ποσοστά 4,5 έναντι 3,3 (λόγος πιθανοτήτων [OR], 1,37, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,54 έως 3,48) στις ομάδες Orgalutran και αγωνιστή, αντίστοιχα.¹⁷ Μεταγενέστερα δεδομένα για την υγεία των παιδιών από τη μελέτη ENGAGE συλλέγονται και αναλύονται επί του παρόντος. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει ένδειξη ότι τα ποσοστά μεταξύ Puregon και corifollitropin alfa διαφέρουν όσον αφορά τις συγγενείς δυσπλασίες ή μείζονες δυσπλασίες.

Μετα-αναλύσεις: Ανταγωνιστές έναντι GnRH αγωνιστών

Η χρήση αναδρομικών δεδομένων από μη ελεγχόμενες μελέτες μπορεί να είναι περίπλοκη, καθώς οι διαφορές της αποτελεσματικότητας ανάμεσα σε προηγούμενα πρωτόκολλα ανταγωνιστή και GnRH αγωνιστή ίσως ενέχουν συγχυτικούς παράγοντες με μια τάση για χρήση των 2 σχημάτων GnRH αναλόγων σε διαφορετικούς πληθυσμούς με διαφορετικές a priori προγνώσεις. Σε μια ανάλυση 1000 και πλέον κύκλων IVF που πραγματοποιήθηκε το 2005 στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Stanford, στις περισσότερες ασθενείς χρησιμοποιήθηκε μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή, ενώ πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή χρησιμοποιήθηκε ως επί το πλείστον σε ασθενείς με πιθανολογούμενο μειωμένο ωοθηκικό απόθεμα ή με ιστορικό προηγούμενων αποτυχημένων κύκλων IVF (συμπληρωματική πληροφορία).¹⁸ Πριν από την ανάλυση, είχε φανεί σε ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων του εθνικού μητρώου IVF της Γερμανίας ότι η αναλογία κύκλων με GnRH ανταγωνιστή αυξάνει με την κατάταξη του κύκλου ($P<0,0001$) και ότι κύκλοι με GnRH ανταγωνιστή διεξάγονται συχνότερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, με λιγότερο ευνοϊκές προγνώσεις, σε σύγκριση με κύκλους GnRH αγωνιστή ($P<0,0001$).¹⁹

Εξαιτίας αυτών των τάσεων, είναι δύσκολο να προσδιοριστούν επακριβώς διαφορές στα αποτελέσματα ανάμεσα σε αγωνιστές και GnRH ανταγωνιστές σε ένα μη ελεγχόμενο πλαίσιο και είναι πιθανό οι περισσότερες αναδρομικές συγκρίσεις (π.χ. αναφορές μητρώων) να είναι διαστρεβλωμένες υπέρ του GnRH αγωνιστή. Μόνο σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες είναι δυνατό να προσδιοριστούν με ακρίβεια οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των GnRH αναλόγων. Συνολικά, έχουν δημοσιευτεί 5 συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις,²⁰⁻²⁴ στις οποίες συνοψίστηκαν τα διαθέσιμα στοιχεία

από τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν αγωνιστές και GnRH ανταγωνιστές για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών. Οι μετα-αναλύσεις αυτές διέφεραν όχι μόνο ως προς τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, αλλά και ως προς το βασικό ερευνητικό ερώτημα που τίθεται, τις μεθόδους στατιστικών αναλύσεων, τα πρωτεύοντα αποτελέσματα που εκτιμήθηκαν και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης.

Σε δύο από τις πρώτες τρεις μετα-αναλύσεις,^{23,24} δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε GnRH αγωνιστή και GnRH ανταγωνιστή όσον αφορά την πιθανότητα κλινικής κύησης. Στην αρχική ανάλυση Cochrane,²⁰ στην οποία συνοψίζονται οι μελέτες φάσης 3 του Orgalutran και του cetrotorelix, αναφέρεται διαφορά 5% ως προς το ποσοστό κλινικής κύησης ανά γυναίκα, μια διαφορά τέτοια που έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα με OR 0,79 (95% CI, 0,63 έως 0,99, $P=0,04$). Όμως, αυτή η διαφορά δεν συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική διαφορά στην πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού, όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν εκ νέου μετέπειτα.²²

Στις 2 πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις^{21,22} συμπεριλήφθηκαν περισσότερες μελέτες και πολύ μεγαλύτεροι πληθυσμοί ασθενών, σε σύγκριση με τις προηγούμενες δημοσιεύσεις. Σε μία ανάλυση 15 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT)²¹ με σύνολο 2973 ασθενών, διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά συνεχιζόμενης κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα του ανταγωνιστή έναντι της ομάδας του αγωνιστή (OR, 0,82, 95% CI, 0,69 έως 0,98, $P=0,03$). Στη δεύτερη μεγαλύτερου μεγέθους ανάλυση²² 22 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT) με τη συμμετοχή 3176 ασθενών, δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις πιθανότητες γέννησης ζώντος νεογνού, την πλέον κλινικά σημαντική παράμετρο, μεταξύ των 2 αναλόγων (OR, 0,86, 95% CI, 0,72 έως 1,02, $P=0,085$).

ΟΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΔΕΙΧΝΟΥΝ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ

Η υπερβολική έμφαση στον έλεγχο υποθέσεων μέσω μετα-αναλύσεων και η χρήση στατιστικών ελέγχων για το διαχωρισμό των αποτελεσμάτων ως "σημαντικά" ή "μη σημαντικά" έχει δημιουργήσει σύγχυση σχετικά με την αποτελεσματικότητα των GnRH ανταγωνιστών και την αίσθηση ότι τα μηνύματα των 2 πιο πρόσφατων μετα-αναλύσεων είναι αντιφατικά. Είναι καθησυχαστικό το γεγονός ότι και από τις δύο μετα-αναλύσεις προκύπτουν παρόμοιοι αριθμοί ασθενών που χρειάζεται να λάβουν θεραπεία για να υπάρξει όφελος (numbers needed to treat to benefit, NNTB). Με ένα αναμενόμενο ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού σε έναν πληθυσμό υπογόνιμων ασθενών που υποβάλλονται σε IVF γύρω στο 20%, ο NNTB με GnRH αγωνιστή (δηλ. ο αριθμός ασθενών που χρειάζεται να λάβει θεραπεία με αγωνιστή για να επιτευχθεί 1 επιπλέον γέννηση ζώντος νεογνού) υπολογίστηκε σε 36 (95% CI, 17 έως 250) με βάση τη μετα-ανάλυση Al-Inany et al.²¹ και 41 (95% CI, 18 έως άπειρο) με βάση τη μετα-ανάλυση Kolibianakis et al.²² Επομένως, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η διαφορά στην έκβαση ανάμεσα στις 2 μετα-αναλύσεις είναι αμελητέα και ότι η διαφορά στην πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού μεταξύ των GnRH αναλόγων είναι πολύ μικρή ώστε δεν είναι σωστό να απορριφθεί η έννοια της ισοδύναμης αποτελεσματικότητας GnRH αγωνιστών και GnRH ανταγωνιστών.

Το σημαντικότερο, και οι δύο μετα-αναλύσεις συμφωνούσαν ως προς τα δευτερεύοντα αποτελέσματα που εκτιμήθηκαν. Όπως αναμενόταν, η διάρκεια της χορήγησης αναλόγου GnRH ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστή.^{21,22} Το

γεγονός αυτό όχι μόνο μειώνει την επιβάρυνση που προκαλεί η θεραπεία για τους ασθενείς, αλλά επιτρέπει επίσης στις γυναίκες να κάνουν μια δεύτερη προσπάθεια γρηγορότερα. Όσον αφορά τον αριθμό των ωαρίων που ελήφθησαν, στις 2 μετα-αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι ελήφθησαν ελαφρώς περισσότερα ωάρια (κατά μέσο όρο 1) στην ομάδα του αγωνιστή.^{21,22} Με βάση τις διεθνείς μονάδες IU, η ποσότητα FSH που χρησιμοποιήθηκε με ανταγωνιστές και στις δύο μελέτες ήταν μικρότερη, αλλά η διαφορά αυτή δεν είχε στατιστική σημαντικότητα.^{21,22}

Όσον αφορά το OHSS, και οι δύο μετα-αναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με GnRH ανταγωνιστή έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με τη θεραπεία με αγωνιστή. Ο σχετικός κίνδυνος για σοβαρό OHSS ήταν κατά 50% μικρότερος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο με ανταγωνιστή, ενώ παρεμβάσεις για την αποτροπή OHSS πραγματοποιήθηκαν συχνότερα στην ομάδα του αγωνιστή.²¹

GnRHαγωνιστές και ανταγωνιστές σε ειδικές υποομάδες ασθενών

Από τις μελέτες φάσης 3, όπως και από τη μελέτη ENGAGE, από την οποία προέκυψαν τα περισσότερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των GnRH ανταγωνιστών που έχουμε διαθέσιμα, εξαιρέθηκαν ασθενείς με αναμενόμενη ή προηγούμενη πτωχή ανταπόκριση, με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) ή με άλλες διαταραχές, για παράδειγμα, ενδομητρίωση σοβαρού βαθμού. Εντούτοις, οι εν λόγω ασθενείς αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό του πραγματικού πληθυσμού ασθενών σε κάθε κέντρο IVF. Για τον λόγο αυτό, οι GnRH ανταγωνιστές δοκιμάστηκαν σε αυτές τις υποομάδες ασθενών.

ΠΤΩΧΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

Πτωχή ανταπόκριση εκτιμάται ότι συμβαίνει στο 6,7% με 25% των γυναικών που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών και, τυπικά, ορίζεται ως απουσία ανάπτυξης ενός επαρκούς αριθμού ώριμων ωοθυλακίων, ώστε να καταστεί δυνατή η ωοληψία και η εμβρυομεταφορά.²⁵ Σε μια μετα-ανάλυση μελετών με χρήση GnRH αναλόγων σε επιλεγμένες ασθενείς που είχαν πτωχή ανταπόκριση και υποβλήθηκαν σε IVF, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 680 από αυτές τις γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία για IVF/ICSI από 9 RCT. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών δεν έδειξε να υπερτερεί κανένα σχήμα καταστολής της υπόφυσης (μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή, βραχύ πρωτόκολλο αγωνιστή, πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή κτλ) έναντι κάποιου άλλου.²⁶ Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα GnRH ανάλογα όσον αφορά στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των κύκλων, π.χ. αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν, ποσοστό ακύρωσις κύκλων και ποσοστά κλινικής και συνεχιζόμενης κύησης.²⁶

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών εφαρμόζεται συχνά σε γυναίκες που έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Σε μια μετα-ανάλυση μελετών που διεξήχθη σε γυναίκες με PCOS διαπιστώθηκε ότι ο τύπος του GnRH αναλόγου που χρησιμοποιείται δεν έχει σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Το συμπέρασμα αυτό βασίστηκε σε μια ανάλυση 4 RCT, στις οποίες συγκρίθηκε ο GnRH ανταγωνιστής με το μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή σε 305 τυχαιοποιημένες ασθενείς με PCOS.²⁷ Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες ως προς τον αριθμό των ωαρίων που ελήφθησαν ή την πιθανότητα κύησης. Δεν αναφέρθηκε ούτε ένα σοβαρό OHSS σε καμία ομάδα και δεν υπήρξε διαφορά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης OHSS ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.²⁷

ΟΙ GnRH ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Μια πιθανολογούμενη, δοσοεξαρτώμενη αρνητική επίδραση των GnRH ανταγωνιστών στη δεκτικότητα του ενδομητρίου θα είχε θεωρητικά αρνητική επίδραση και στα ποσοστά εμφύτευσης και κύησης. Ο Simon και οι συνεργάτες του²⁸ διεξήγαγαν μια μελέτη για να εκτιμήσουν την επίδραση της καθιερωμένης και υψηλής δόσης GnRH ανταγωνιστή στην ανάπτυξη του ενδομητρίου. Συνέκριναν τις επιδράσεις στην ανάπτυξη του ενδομητρίου σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με GnRH αγωνιστή και σε μια υποομάδα γυναικών κατά τη διάρκεια των φυσικών τους κύκλων.

Στη μελέτη, 31 δότριες ωαρίων έλαβαν συνδυασμό rFSH και Orgalutran για να εκτιμηθούν οι επιδράσεις της καθιερωμένης (0,25 mg) και υψηλής (2,0 mg) δόσης GnRH ανταγωνιστή, έναντι της επίδρασης του GnRH αγωνιστή μπουσερελίνη (0,6 mg/ημέρα) σε μακρύ πρωτόκολλο. Μια αξιολόγηση της ανάπτυξης του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια ενός προηγούμενου φυσικού κύκλου (χωρίς διέγερση) σε ένα υποσύνολο ασθενών που είχαν ενταχθεί στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά για την ανάλυση.

Πραγματοποιήθηκαν βιοψίες του ενδομητρίου κατά την ωχρινική φάση, 2 και 7 ημέρες μετά την ωρίμανση του ωαρίου με hCG. Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετική μεταβολή στο πάχος ή στη μορφολογία του ενδομητρίου, βάσει υπερηχογραφήματος, κατά το πρώιμο στάδιο και στο μέσο της ωχρινικής φάσης σε γυναίκες που έλαβαν την καθιερωμένη ή υψηλή δόση Orgalutran. Ομοίως, η ηλικία του ενδομητρίου,²⁸ η έκφραση υποδοχέων (οιστρογόνων, προγεστερόνης) και η δομή της επιφάνειας του ενδομητρίου που εκτιμήθηκαν σε ιστούς που ελήφθησαν με βιοψία δεν φαίνεται πως επηρεάστηκαν από την καθιερωμένη και την υψηλή δόση Orgalutran. Σε γυναίκες που έλαβαν μπουσερελίνη, υπήρξαν ενδείξεις αναστολής της ανάπτυξης του ενδομητρίου.

Το προφίλ έκφρασης των αποκαλούμενων γονιδίων του "παράθουρου εμφύτευσης" που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Orgalutran, ανεξαρτήτως δόσης, προσέγγιζε περισσότερο το προφίλ που παρατηρείται κατά τη διάρκεια ενός φυσικού κύκλου, σε σύγκριση με τη χορήγηση μπουσερελίνης.²⁸

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη χρήση GnRH ανταγωνιστή

ΔΕΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΠΡΟΣΘΗΚΗ LH

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι ένα ελάχιστο κατώτατο όριο LH είναι απαραίτητο για την κανονική ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την ωρίμανση του ωαρίου στον φυσικό έμμηνο κύκλο. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η προσθήκη LH πιθανώς βελτιώνει την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών, όταν συνδυάζονται GnRH ανάλογα και σκευάσματα γοναδοτροπινών που δεν περιέχουν LH. Αυτό μπορεί να συμβαίνει ιδίως με τη χρήση GnRH ανταγωνιστή, επειδή προκαλείται μια απότομη μείωση των επιπέδων LH μετά την πρώτη χορήγηση. Όμως, σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που εκτίμησαν κατά πόσο η προσθήκη ανασυνδυασμένης LH (rLH) αυξάνει το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού σε ασθενείς που λαμβάνουν rFSH και GnRH ανάλογα για IVF, δεν φάνηκε σημαντική διαφορά ως προς την έκβαση με ή χωρίς rLH.²⁹ Στην εν λόγω ανάλυση συμπεριλήφθηκαν επτά RCT, με συμμετοχή 701 ασθενών συνολικά. Τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού σε ασθενείς που έλαβαν rFSH μόνο και συνδυασμό rFSH και rLH δεν διέφεραν σημαντικά (OR, 0,92, 95% CI, 0,65 έως 1,31, P=0,65). Πιο συγκεκριμένα, σε μια ανάλυση μιας υποομάδας μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή, δεν παρατηρήθηκε όφελος με τη χρήση της rLH όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού (OR 0,86, 95% CI, 0,40 έως

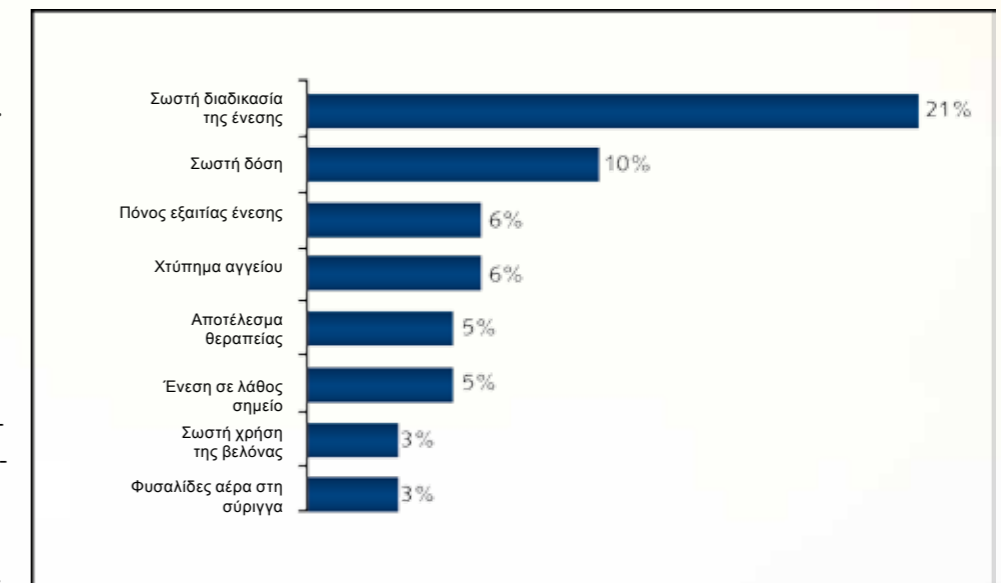
1,85). Τα ποσοστά γέννησης δεν διέφεραν ούτε σε περαιτέρω αναλύσεις υποομάδων, συμπεριλαμβανομένης ανάλυσης με βάση την προστιθέμενη δόση rLH, τη χρονική στιγμή της προσθήκης rLH κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης ή την ηλικία της ασθενούς. Ωστόσο, τα μεγέθη δείγματος—ακόμη και μετά τη συγκέντρωση των δεδομένων των μελετών—είναι προς το παρόν πολύ μικρά για να αποκλειστεί με βεβαιότητα το ενδεχόμενο μεγαλύτερης έκτασης και κλινικά σημαντικών διαφορών σε υποομάδες ασθενών. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2,¹¹ τα μετρήσιμα επίπεδα LH στον ορό διατηρούνται χαμηλά καθόλη τη διάρκεια της χρήσης ανταγωνιστή. Αν και η ποσότητα LH που απαιτείται για τη βέλτιστη ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη δεκτικότητα του ενδομητρίου δεν είναι γνωστή, σύμφωνα με τα κλινικά αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, είναι αμφίβολο ότι η προσθήκη εξωγενούς LH είναι ωφέλιμη σε πρωτόκολλο ανταγωνιστή.

Η ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΕΙΩΘΕΙ ΜΕ ΜΙΚΡΟΤΕΡΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Η υπογονιμότητα είναι μια ιδιαίτερα στρεσογόνος κατάσταση για τους περισσότερους ασθενείς³⁰ και η θεραπεία της συχνά επαυξάνει το άγχος και την ανησυχία. Το άγχος από τις θεραπείες IVF μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια μη συμμόρφωση με τη συνιστώμενη δοσολογία γοναδοτροπίνης, σε ανεπαρκή ή υπερβολική ωοθηκική ανταπόκριση και, πιθανώς, σε μια ανεπιτυχή έκβαση του κύκλου.³¹ Σε μια μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε πώς οι ασθενείς αντισταθμίζουν

τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, σημαντικά μικρότερος αριθμός ασθενών ανέφερε ότι το στρες που σχετίζεται με τη θεραπεία ήταν "μη αποδεκτό" όταν χρησιμοποιούνται πιο απλά θεραπευτικά σχήματα και λιγότερες ενέσεις (3% έναντι 23%, P<0,001).³² Τα πρωτόκολλα διέγερσης με χρήση GnRH ανταγωνιστών ενδεχομένως μετριάζουν τον αρνητικό αντίκτυπο της θεραπείας, δεδομένου ότι τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι του παραδοσιακού, επιμήκους πρωτοκόλλου αγωνιστή.¹

Το βασικό όφελος που σχετίζεται με τους GnRH ανταγωνιστές είναι η μείωση της επιβάρυνσης λόγω της θεραπείας. Αυτή η μείωση αφορά τόσο τη διάρκεια, όσο και τις παρενέργειες της θεραπείας.



Σχήμα 5. Ανησυχίες ασθενών που σχετίζονται με τη διαδικασία της ένεσης. Αναπαραγωγή με άδεια από Huisman et al. 2009

Οι GnRH ανταγωνιστές καταστέλλουν την πρόωρη αιχμή της LH άμεσα και ταχέως και, άρα, είναι απαραίτητοι μόνο για όσο διάστημα υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για πρόωρη αιχμή της LH, αντίθετα με τους GnRH αγωνιστές, των οποίων η χορήγηση

Ξεκινά κατά κανόνα πολύ νωρίτερα. Οι GnRH ανταγωνιστές δεν προκαλούν αρχική πρόσκαιρη έξαρση (flare-up) των γοναδοτροπινών, η οποία συσχετίζεται με παρενέργειες, π.χ. ωθητικές κύστες.³³ Τέλος, μετά το down-regulation (μειωρύθμιση) της υπόφυσης με GnRH αγωνιστή, η γυναίκα είναι σε κατάσταση έλλειψης οιστρογόνων. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προκαλέσει παροδικά μιν, αλλά δυσάρεστα συμπτώματα, όπως εξάψεις, αλλαγές στη διάθεση, κοιλιακό άλγος και πονοκέφαλο.⁶

Η μείωση της επιβάρυνσης λόγω της θεραπείας μπορεί επίσης να μειώσει το ποσοστό διακοπής που παρατηρείται μετά από έναν πρώτο αποτυχημένο κύκλο. Η σωματική και ψυχολογική καταπόνηση από τη θεραπεία αποτελεί την πιο συχνή αιτία διακοπής (drop out) των γυναικών και των συντρόφων τους από προγράμματα IVF. Σε μια μελέτη 384 ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε IVF, το 17% από αυτά διέκοψαν τη θεραπεία. Τριάντα πέντε ασθενείς επέλεξαν να διακόψουν τη θεραπεία μετά την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών: 8 (23%) μετά τον πρώτο κύκλο, 12 (34%) μετά τον δεύτερο κύκλο και 15 (43%) μετά τον τρίτο κύκλο. Η επιβάρυνση από

τη θεραπεία ήταν η πιο συχνή (28%) αιτιολογία που δόθηκε για την εκούσια διακοπή της θεραπείας.³⁴ Συγκρίνοντας το πρωτόκολλο ανταγωνιστή με το πρωτόκολλο αγωνιστή, το πρωτόκολλο ανταγωνιστή συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα drop out, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (λόγος κινδύνου [HR], 0,55, 95% CI, 0,31 έως 0,96, P=0,034). Παρά το ότι οι λόγοι ποικίλλουν, η μικρότερης διάρκειας θεραπεία και η δυνατότητα πραγματοποίησης συντομότερα των επόμενων κύκλων που είναι εφικτά με το πρωτόκολλο ανταγωνιστή παίζουν ίσως ρόλο στη λήψη της απόφασης. Ανεξάρτητα από την αιτιολόγηση, η μείωση των drop out εξαιτίας της επιβάρυνσης από τη θεραπεία (σε ασθενείς που δεν αποθαρρύνονται από τον ιατρό λόγω χαμηλής πιθανότητας επιτυχίας) θα αυξήσει, εντέλει, τα συνολικά ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού μετά από IVF.³⁵

Στοιχεία από μια πολυεθνική μελέτη βασισμένη σε συνεντεύξεις ιατρών, νοσοκόμων και ασθενών βοηθούν να κατανοήσουμε καλύτερα το ψυχικό βάρος και στρες που συνοδεύει συχνά τη θεραπεία γονιμότητας.³⁶ Πάνω από τους μισούς (59%) ασθενείς/ζευγάρια που ερωτήθηκαν, ανέφεραν ότι προβληματίζονταν για τη διαδικασία των ενέσεων, παρόλο που είχαν λάβει εκπαίδευση και λεπτομερείς εξηγήσεις. Οι βασικότεροι προβληματισμοί αφορούν τον ορθό τρόπο χορήγησης και δοσολογίας της ένεσης, τον πόνο από την ένεση και τον φόβο τυχαίου χτυπήματος αιμοφόρων

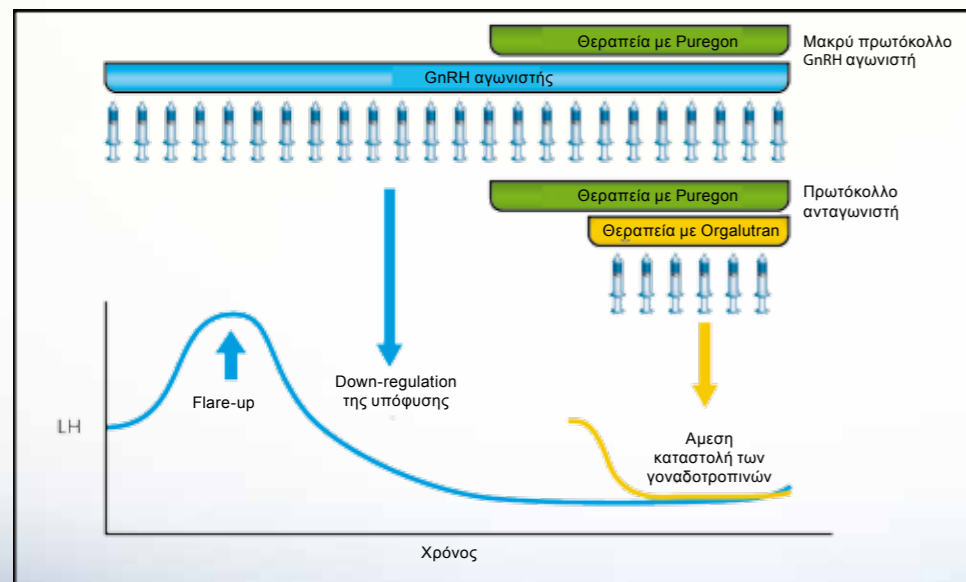
αγγείων ή χορήγησης της ένεσης σε εσφαλμένο σημείο (Σχέση 5).³⁶ Αυτό δείχνει ότι οι πολλαπλές ενέσεις είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας στρες για τους ασθενείς, ο οποίος μπορεί να ελλατωθεί με ένα πρωτόκολλο που περιλαμβάνει μικρότερο αριθμό ενέσεων. Υπάρχει μια σαφής ανάγκη για περισσότερο εύχρηστα θεραπευτικά σχήματα, που επιτρέπουν στους ασθενείς να έχουν μια πιο "φυσιολογική" ζωή κατά τη διάρκεια της θεραπείας IVF. Στην ίδια μελέτη, 40% των ασθενών πιστεύουν ότι η καλύτερη ψυχολογία και τα θετικά συναισθήματα για τη διαδικασία αυξάνουν τις πιθανότητες επίτευξης κύησης. Οι απαντήσεις αυτές υποστηρίζουν και πάλι τη σπουδαιότητα ανακούφισης του στρες των ασθενών.³⁶ Αν και η άποψη αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, υπογραμμίζεται το πόσο σημαντική είναι η ψυχολογική ευεξία στην αντίληψη του ασθενούς έναντι της ιατρικής κατάστασης που βρίσκεται. Η μείωση της επιβάρυνσης λόγω της θεραπείας κατά τη διάρκεια της φάσης διέγερσης θα μειώσει ενδεχομένως το άγχος των ασθενών και θα βελτιώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών με χρήση GnRH ανταγωνιστή για την αναστολή της πρόωρης αιχμής της LH μειώνει πιθανώς και το κόστος της θεραπείας, σε σύγκριση με τη χρήση επιμήκους πρωτόκολλου GnRH αγωνιστή, για διάφορους λόγους. Με ισοδύναμη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τον αριθμό γεννήσεων ζώντων νεογνών, μπορεί να εξοικονομηθεί κόστος από την περιορισμένη κατανάλωση γοναδοτροπίνης και τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης OHSS. Επιπροσθέτως, η διαφορά στη χρονική διάρκεια της θεραπείας συμβάλλει επίσης σε μείωση του έμμεσου κόστους, π.χ. απουσία από την εργασία και των δύο συντρόφων και μείωση παραγωγικότητας.²¹ Αν και αυτή η παράμετρος δεν έχει ποτέ μελετηθεί σε πραγματικές συνθήκες, προβλέπεται ότι ένας μικρότερης διάρκειας κύκλος, η μείωση της επιβάρυνσης λόγω της θεραπείας και το σχετιζόμενο drop-out σε πρωτόκολλο με χρήση

ανταγωνιστή θα οδηγήσει σε καλύτερα συνολικά ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού με GnRH ανταγωνιστή, λαμβάνοντας υπόψη την έκβαση της θεραπείας για μια δεδομένη χρονική περίοδο. Αυτό μεταφράζεται δυναμικά σε καλύτερη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (περισσότερες γεννήσεις ζώντων νεογνών ανά χρηματικό ποσό που δαπανάται ανά περίοδο θεραπείας). Η βελτιωμένη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας έχει φανεί σε πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστή και rFSH με μεταφορά ενός εμβρύου, σε σύγκριση με το παραδοσιακό, μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή και μεταφορά δύο εμβρύων,³⁷ όταν η τελειόμηνη γέννηση ενός μόνο ζώντος νεογνού ορίζεται ως το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Περίληψη και συμπεράσματα: Orgalutran έναντι GnRH αγωνιστών σε COS

- Οι GnRH αγωνιστές καταστέλλουν τη δραστηριότητα της υπόφυσης μέσω απευαισθητοποίησης. Επίσης, η χορήγηση GnRH αγωνιστή προκαλεί μια αρχική έξαρση της δραστηριότητας της υπόφυσης, η οποία υποχωρεί μόνο αργότερα, όταν επιτευχθεί το down-regulation. Η καταστολή της υπόφυσης ξεκινά λοιπόν πριν από την έναρξη COS στο μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή.¹² Αντίθετα, οι GnRH ανταγωνιστές προκαλούν άμεση καταστολή της έκκρισης LH, που σημαίνει ότι μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα με τη διέγερση με γοναδοτροπίνες μόνο για όσο διάστημα υπάρχει κίνδυνος πρόωρης αιχμής LH. Η διάρκεια λοιπόν του κύκλου θεραπείας μειώνεται δραματικά με τη χρήση GnRH ανταγωνιστή (Σχήμα 6).^{7,8}
- Σε δύο ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις^{21,22} έχει περιγραφεί ότι η θεραπεία με GnRH ανταγω-



Σχήμα 6. Σύγκριση διάρκειας θεραπείας και σχετικού αριθμού ενέσεων σε πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή έναντι GnRH ανταγωνιστή. LH = Ωχρινότροπος ορμόνη.

Αναπαραγωγή με άδεια από Borm and Mannaerts. Hum Reprod. 2000;15:1490-14987 και προσαρμογή από Hodgen. Contemporary Obstetrics and Gynecology. 1990;25:10⁹

νιστή διαρκεί από 19 έως 21 ημέρες λιγότερο, σε σύγκριση με το μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή.

- Σε μελέτες φάσης 3 διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με Orgalutran σχετίζεται με οριακή μείωση του αριθμού των ωαρίων (κατά μέσο όρο από 1 έως 2). Ωστόσο, το Orgalutran έχει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με το μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή όσον αφορά τον αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας που προκύπτουν.
- Σε αρκετές ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις, στις οποίες συνοψίζονται στοιχεία μελετών σύγκρισης πρωτοκόλλων GnRH ανταγωνιστών και πρωτοκόλλων GnRH αγωνιστών, αποδεικνύεται ότι υπάρχει ίδια πιθανότητα συνεχιζόμενης κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού ή οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα είναι πολύ μικρές και όχι ουσιώδεις σε πραγματικές συνθήκες.
- Τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν μειωτικά και περιγεννητικά συμβάματα δείχνουν ότι το ποσοστό γυναικών που γεννούν ζώντα νεογνά μετά την επίτευξη κύησης είναι παρόμοιο με Orgalutran ή με GnRH αγωνιστή.¹⁷ Επίσης, διαπιστώθηκε ότι τα χαρακτηριστικά των νεογέννητων (βάρους στη γέννηση, ηλικία κυήσεως στον τοκετό και ποσοστό δυσπλασιών) ήταν παρόμοια κατόπιν διέγερσης με GnRH ανταγωνιστή ή GnRH αγωνιστή.
- Οι GnRH ανταγωνιστές όπως το Orgalutran σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά OHSS σε σύγκριση με τους GnRH αγωνιστές. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα μεγαλύτερο περιθώριο ασφάλειας και μείωση του αριθμού των κύκλων

υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που ακυρώνονται λόγω OHSS και τον αριθμό των γυναικών που εισάγονται σε νοσοκομείο μετά από διέγερση ωοθηκών και χορήγηση hCG.¹⁶

- Γενικά, το Orgalutran έγινε καλά ανεκτό στις μελέτες φάσης 3, με χαμηλή συχνότητα ΣΑΕ ή ΑΕ—3,0% και 23,0%, αντίστοιχα—σε 1217 ασθενείς που έλαβαν Orgalutran στις πρώιμες μελέτες φάσης 3.
- Όταν χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο ανταγωνιστή, το ποσοστό διακοπής λόγω άγχους μειώθηκε σημαντικά (κατά >50%).³⁴ Η ελάφρυνση της θεραπείας για τους ασθενείς μειώνει τα ποσοστά drop-out μεταξύ των κύκλων θεραπείας και, άρα, βελτιώνει τα αθροιστικά ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού.³⁵
- Οι διαφορές όσον αφορά το οικονομικό κόστος μεταξύ των 2 GnRH αναλόγων δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί σε φαρμακο-οικονομική μελέτη. Ωστόσο, οι GnRH ανταγωνιστές προσφέρουν δυναμικά καλύτερη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, χάρη στη μικρότερη διάρκεια και λιγότερο επισφαλή θεραπεία, επιτρέποντας την εκτέλεση περισσότερων κύκλων (και, κατ'επέκταση, κυήσεων) σε δεδομένο χρονικό διάστημα, μειώνοντας ταυτόχρονα το ποσοστό ακύρωσης κύκλων και νοσηλειών που οφείλονται σε OHSS.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, et al. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Hum Reprod.* 2009;24(4):764-774.
2. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1996;11(5):917-919.
3. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2333-2340.
4. Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using busserelin and gonadotropins. *Lancet.* 1984;2(8414):1284-1285.
5. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 1992;58(5):888-896.
6. Hayden C. GnRH analogues: applications in assisted reproductive techniques. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(suppl 1):S17-S25.
7. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod.* 2000;15(7):1490-1498.
8. Hodgen GD. Uses of GnRH analogues in IVF/GIFT. *Contemporary Obstetrics and Gynecology.* 1990;25:10.
9. Oberyé JJ, Mannaerts BM, Kleijn HJ, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part I. Absolute bioavailability of 0.25 mg of ganirelix after a single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil Steril.* 1999;72(6):1001-1005.
10. Oberyé JJ, Mannaerts BM, Huisman JA, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril.* 1999;72(6):1006-1012.
11. Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®). *Hum Reprod.* 1998;13(11):3023-3031.
12. Fluker M, Grifo J, Leader A, et al; North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001;75(1):38-45.
13. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2001;16(4):644-651.
14. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al; ENGAGE Investigators. Equally high ongoing pregnancy rates comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol: results from a large double-blind, double-dummy ART trial. *Hum Reprod.* 2009.
15. Out HJ, Mannaerts BM. The gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix—history and introductory data. *Hum Fertil (Camb).* 2002;5(1):G5-G10.
16. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante

- C, Crosignani PG. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2421-2425.
17. Boerrigter PJ, de Bie JJ, Mannaerts BM, van Leeuwen BP, Passier-Timmermans DP. Obstetrical and neonatal outcome after controlled ovarian stimulation for IVF using the GnRH antagonist ganirelix. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2027-2034.
18. Jun SH, Choi B, Shahine L, et al. Defining human embryo phenotypes by cohort-specific prognostic factors. *PLoS ONE.* 2008;3(7):e2562. Συμπληρωματικές πληροφορίες διαθέσιμες στη σελίδα <http://www.plosone.org/article/info%3adoi%2f10.1371%2fjournal.pone.0002562>.
19. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2373-2375.
20. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2002;17(4):874-885.
21. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online.* 2006;14(5):640-649.
22. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):651-671.
23. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265(4):175-182.
24. Daya S. Do GnRHA effect on the luteal phase of assisted reproduction cycles interfere with pregnancy outcome? Παρουσίαση στο: 7ο Διεθνές Συμπόσιο για τη χρήση Αναλόγων GnRH στον Καρκίνο και στην Ανθρώπινη Αναπαραγωγή, Φεβρουάριος 2003, Άμστερνταμ, Ολλανδία.
25. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(5):521-527.
26. Sunkara SK, Tuthill J, Khairy M, et al. Pituitary suppression regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2007;15(5):539-546.
27. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(5):628-638.
28. Simon C, Oberyé J, Bellver J, et al. Similar endometrial development in oocyte donors treated with either high- or standard-dose GnRH antagonist compared to treatment with a GnRH agonist or in natural cycles. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3318-3327.
29. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):445-452.
30. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):293-308.
31. Noorhasan DJ, McCulloh DH, Cho M, McGovern PG. Follicle-stimulating hormone levels and medication compliance during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;90(5):2013.e1-2013.e3.
32. Højgaard A, Ingerslev HJ, Dinesen J. Friendly IVF: patient opinions. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1391-1396.
33. Qublan HS, Amarin Z, Tahat YA, Smadi AZ, Kilani M. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. *Hum Reprod.* 2006;21(3):640-644.
34. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2050-2055.
35. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2009;360(3):236-243.
36. Huisman D, Raymakers X, Hoomans EHM. Understanding the burden of controlled ovarian stimulation: fertility expert and patient perceptions. Submitted manuscript.
37. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;369(9563):743-749.

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,25 mg γκανιρελίξη σε 0,5 ml υδατικού διαλύματος. Η δραστική ουσία γκανιρελίξη (INN) είναι ένα συνθετικό δεκαπεπτιδίο με υψηλή ανταγωνιστική δράση στην φυσική ορμόνη (GnRH) που προκαλεί την έκκριση των γοναδοτροφινών. Τα αμινοξέα στις θέσεις 1, 2, 3, 6, 8, και 10 του δεκαπεπτιδίου της φυσικής GnRH υποκαταστάθηκαν με αποτέλεσμα το σχηματισμό του N-Ac-D-Nal(2)1,D-pClPhe2,D-Pal(3)3,D-hArg(Et2)6,L-hArg(Et2)8,D-Ala10]-GnRH με μοριακό βάρος 1570,4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές και άχρωμο υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη των πρώιμων αιχμών της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) σε γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (Ε.Υ.Ω.) σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).

Σε κλινικές μελέτες το Orgalutran χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ανασυνδυασμένη ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Orgalutran θα πρέπει να συνταγογραφείται από ειδικό ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της υπογονιμότητας.

Δοσολογία

Το Orgalutran χρησιμοποιείται για την πρόληψη των πρώιμων αιχμών της LH, σε γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε Ε.Υ.Ω. Η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών με την FSH μπορεί να ξεκινήσει την ημέρα 2 ή 3 της περιόδου. Το Orgalutran (0,25 mg) θα πρέπει να ενίεται υποδορίως μία φορά την ημέρα αρχίζοντας την 5η ημέρα ή την 6η ημέρα της χορήγησης της FSH ανάλογα με την ανταπόκριση των ωοθηκών, δηλ. τον αριθμό και το μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και/ή την ποσότητα της οιστραδιόλης που βρίσκεται στην κυκλοφορία. Η έναρξη χορήγησης του Orgalutran μπορεί να καθυστερήσει επί απουσίας ανάπτυξης ωοθυλακίων αν και η κλινική εμπειρία βασίζεται στην χορήγηση του Orgalutran την 5η ημέρα ή την 6η ημέρα χορήγησης της FSH. Το Orgalutran και η FSH πρέπει να χορηγούνται περίπου την ίδια ώρα. Εντούτοις τα σκευάσματα δεν πρέπει να αναμιγνύονται και δεν πρέπει να γίνονται οι ενέσεις στο ίδιο σημείο. Η ρύθμιση της δόσης της FSH πρέπει να βασίζεται

περισσότερο στον αριθμό και στο μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων παρά στην ποσότητα της οιστραδιόλης που βρίσκεται στην κυκλοφορία (βλέπε παράγραφο 5.1). Η καθημερινή αγωγή με το Orgalutran πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την ημέρα που θα υπάρχουν επαρκή ωοθυλάκια κατάλληλου μεγέθους. Η τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων μπορεί να προκληθεί με την χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG).

Χρόνος τελευταίας ένεσης

Εξ' αιτίας του χρόνου ημιζωής της γκανιρελίξης ο χρόνος μεταξύ δύο ενέσεων Orgalutran καθώς και μεταξύ της τελευταίας ένεσης Orgalutran και της ένεσης hCG δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ώρες, διαφορετικά μπορεί να υπάρξει πρώιμη αιχμή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Ως εκ τούτου, όταν ενίεται το Orgalutran το πρωί, η θεραπεία με Orgalutran θα πρέπει να συνεχίζεται καθ' όλη την περίοδο θεραπείας με γοναδοτροφίνη συμπεριλαμβανομένης και της ημέρας πρόκλησης της ωορρηξίας. Όταν ενίεται το Orgalutran το απόγευμα, η τελευταία ένεση Orgalutran θα πρέπει να γίνεται το απόγευμα πριν την ημέρα πρόκλησης της ωορρηξίας.

Το Orgalutran έχει αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό σε γυναίκες που κάνουν πολλαπλούς κύκλους θεραπείας. Η ανάγκη για υποστήριξη της ωχρινικής φάσης σε κύκλους που χρησιμοποιείται Orgalutran δεν έχει μελετηθεί. Σε κλινικές μελέτες η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης δόθηκε σύμφωνα με την κλινική πρακτική των κέντρων της μελέτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Orgalutran στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχει εμπειρία της χρήσης του Orgalutran σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Συνεπώς, η χρήση του Orgalutran αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Το Orgalutran πρέπει να ενίεται υποδορίως, κατά προτίμηση στο μηρό. Το σημείο της υποδόριας ένεσης θα πρέπει να είναι διαφορετικό κάθε φορά προκειμένου να αποφευχθεί ατροφία του λιπώδους ιστού. Η υποδόρια ένεση του Orgalutran μπορεί να γίνει από την ασθενή ή τον σύντροφό της, με την προϋπόθεση ότι έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση και πρόσβαση σε συμβουλή ειδικού.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Υπερευαισθησία στην ορμόνη που προκαλεί την έκκριση των γοναδοτροφινών (GnRH) ή σε οποιοδήποτε άλλο ανάλογο GnRH
- Μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας
- Κύηση ή θηλασμός.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Ειδική μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται σε γυναίκες με σημεία και συμπτώματα επί ενεργών αλλεργικών καταστάσεων. Επί απουσίας κλινικής εμπειρίας, η χορήγηση Orgalutran δεν συνιστάται σε γυναίκες που έχουν σοβαρή αλλεργία.

- Κατά τη διάρκεια ή μετά από ορμονική διέγερση των ωοθηκών μπορεί να αναπτυχθεί σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS). Το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να θεωρείται ως εγγενής κίνδυνος της διέγερσης με γοναδοτροφίνες. Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών θα πρέπει να θεραπευτεί συμπτωματικά, π.χ. με ξεκούραση, ενδοφλέβια έγχυση διαλυμάτων ηλεκτρολυτών ή κολλοειδών και ηπαρίνης.
- Επειδή οι υπογόνιμες γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, και ειδικά σε *in vitro* γονιμοποίηση (IVF), συχνά έχουν ανωμαλίες των σαλπίγγων, η συχνότητα εκτόπων κήσεων μπορεί να είναι αυξημένη. Επομένως η πρώιμη υπερηχογραφική επιβεβαίωση ενδομήτριας εγκυμοσύνης είναι σημαντική.
- Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) ίσως είναι υψηλότερη από αυτή που εμφανίζεται με τις αυθόρμητες συλλήψεις. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στις διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία της μητέρας, χαρακτηριστικά του σπέρματος) και στην αυξημένη συχνότητα πολύδυμων κήσεων. Σε κλινικές μελέτες όπου εξετάστηκαν περισσότερα από 1000 νεογνά καταδείχθηκε ότι η επίπτωση συγγενών διαμαρτιών σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από θεραπεία Ε.Υ.Ω. με χρήση Orgalutran είναι συγκρίσιμη με αυτήν που αναφέρεται μετά από θεραπεία Ε.Υ.Ω. με χρήση κάποιου GnRH αγωνιστή.
- Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Orgalutran δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με βάρος μικρότερο των 50 kg ή μεγαλύτερο των 90 kg (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1 και 5.2).
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ένεση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν έκλυση ισταμίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Η γκανιρελίξη χρησιμοποιείται στη θεραπεία γυναικών οι οποίες υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η γκανιρελίξη χρησιμοποιείται για την πρόληψη των πρώιμων αιχμών της LH οι οποίες διαφορετικά μπορεί να εμφανισθούν σε αυτές τις γυναίκες κατά τη διέγερση των ωοθηκών.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της γκανιρελίξης σε έγκυες γυναίκες. Στα ζώα έκθεση στη γκανιρελίξη κατά τη στιγμή της εμφύτευσης κατέληξε σε επαναρρόφηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο συσχετισμός των στοιχείων αυτών με τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γκανιρελίξη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η χρήση του Orgalutran κατά την κύηση ή το θηλασμό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Από κλινικές μελέτες που αφορούσαν 1589 ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν τη θεραπεία με Orgalutran την ημέρα 6, εμφανίσθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις και οι συχνότητές τους.

Η παρακάτω κατάταξη δείχνει όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Orgalutran σε κλινικές μελέτες σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και τη συχνότητα του MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Η συχνότητα της υπερευαισθησίας (πολύ σπάνια, $< 1/10.000$) έχει εξαχθεί από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Πολύ σπάνιες: Περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν διάφορα συμπτώματα όπως εξάνθημα, οίδημα στο πρόσωπο και δύσπνοια έχουν αναφερθεί μεταξύ ασθενών που τους έχει χορηγηθεί Orgalutran με FSH. Επιδείνωση προϋπάρχοντος εκζέματος έχει αναφερθεί σε ένα περιστατικό μετά την πρώτη δόση Orgalutran.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Όχι συχνές: Κεφαλαλγία (0,4 %).

Διαταραχές του γαστρεντερικού
Όχι συχνές: Ναυτία (0,5 %).

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Το Orgalutran μπορεί να προκαλέσει τοπική δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης (κυρίως ερύθημα με ή χωρίς οίδημα). Σε κλινικές μελέτες, μία ώρα μετά την ένεση, η εμφάνιση τουλάχιστον μίας μέτριας ή σοβαρής τοπικής δερματικής αντίδρασης ανά κύκλο θεραπείας, όπως αναφέρθηκε από τις ασθενείς, ήταν 12 % στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Orgalutran και 25 % στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία υποδορίως με κάποιον GnRH αγωνιστή. Οι τοπικές αντιδράσεις γενικώς εκλείπουν εντός 4 ωρών από τη χορήγηση. Όχι συχνές: αίσθημα κακουχίας αναφέρθηκε στο 0,3 % των ασθενών.

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σχετίζονται με την αγωγή ελεγχόμενης υπερδιέγερσης των ωοθηκών σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), π.χ. αξιολογώμετο άλγος της πυέλου, διάταση της κοιλίας, OHSS (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4), έκτοπη κύηση και αυτόματη αποβολή.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία στον άνθρωπο μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη διάρκεια της δράσης. Δεν υπάρχουν δεδομένα οξείας τοξικότητας του Orgalutran σε ανθρώπους. Κλινικές μελέτες με υποδόρια χορήγηση Orgalutran σε εφάπαξ δόσεις μέχρι 12 mg δεν έδειξαν συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε επίμυες και πιθήκους παρατηρήθηκαν μόνο μη-ειδικά τοξικά συμπτώματα, όπως υπόταση και βραδυκαρδία, ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση γκανιρελίξης άνω των 1 και 3 mg/kg, αντιστοίχως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η αγωγή με Orgalutran θα πρέπει (προσωρινά) να διακόπτεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες της υπόφυσης και του υποθαλάμου και ανάλογα, ανταγωνιστές εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροφινών, κωδικός ATC: H01CC01.

Το Orgalutran είναι ένας ανταγωνιστής GnRH, ο οποίος τροποποιεί τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης- γονάδων, συνδεόμενος ανταγωνιστικά με τους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση. Ως αποτέλεσμα, εμφανίζεται ταχεία, εκσεσημασμένη, αναστρέψιμη καταστολή της έκλυσης των ενδογενών γοναδοτροφινών χωρίς αρχική διέγερση όπως παρατηρείται με τους αγωνιστές της GnRH. Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 0,25 mg Orgalutran σε γυναίκες εθελόντριες οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των LH, FSH και E2 μειώθηκαν κατά το μέγιστο 74 %, 32 % και 25 % στις 4, 16 και 16 ώρες μετά την ένεση αντίστοιχα. Τα επίπεδα των ορμονών στο πλάσμα επανήλθαν στις προ της αγωγής τιμές μέσα σε δύο ημέρες μετά από την τελευταία ένεση.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών η μέση διάρκεια της αγωγής με Orgalutran ήταν 5 ημέρες. Κατά την διάρκεια της αγωγής με Orgalutran η κατά μέσο όρο συχνότητα αύξησης της LH (>10 IU/l) με ταυτόχρονη αύξηση της προγεστερόνης (>1 ng /ml) ήταν 1,2 % σε σύγκριση με 0,8 % που ευρέθη επί θεραπείας με GnRH.

Υπήρξε τάση αύξησης της συχνότητας εμφάνισης αυξημένων τιμών LH και προγεστερόνης σε γυναίκες με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (>80 Kg), αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο κλινικό αποτέλεσμα. Εν τούτοις, με βάση τον μικρό αριθμό των ασθενών που θεραπεύθηκαν μέχρι τώρα, κάποια επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Σε περίπτωση υψηλής ωοθηκικής ανταπόκρισης, που είναι αποτέλεσμα είτε υψηλής έκθεσης στην FSH στην

πρώιμη ωοθυλακική φάση είτε αποτέλεσμα υψηλής ενδογενούς ωοθηκικής ανταπόκρισης, μπορεί να εμφανισθούν πρώιμες αυξήσεις της LH νωρίτερα από την ημέρα διέγερσης 6. Έναρξη της θεραπείας με Orgalutran την ημέρα 5 μπορεί να προλάβει αυτές τις πρώιμες αυξήσεις της LH χωρίς να θέτει σε κίνδυνο το κλινικό αποτέλεσμα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες του Orgalutran χρησιμοποιώντας ένα μακρύ πρωτόκολλο των GnRH αγωνιστών σαν αναφορά, η αγωγή με το Orgalutran οδήγησε σε ταχύτερη ανάπτυξη ωοθυλακίων κατά την διάρκεια των πρώτων ημερών της διέγερσης αλλά ο τελικός πληθυσμός των ανεπτυσόμενων ωοθυλακίων ήταν ελαφρά μικρότερος και παρήγαγε κατά μέσο όρο λιγότερη οιστραδιόλη. Αυτός ο διαφορετικός τύπος ανάπτυξης των ωοθυλακίων απαιτεί τη ρύθμιση της δόσης της FSH με βάση τον αριθμό και το μέγεθος των ανεπτυσόμενων ωοθυλακίων και όχι την ποσότητα της οιστραδιόλης που κυκλοφορεί στο αίμα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ύστερα από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 0,25 mg, τα επίπεδα της γκανιρελίζης στον ορό αυξάνουν ταχέως και φθάνουν σε μέγιστα επίπεδα (Cmax) περίπου 15 ng/ml εντός 1 έως 2 ωρών (tmax). Ο χρόνος ημιζωής (t½) είναι περίπου 13 ώρες και η κάθαρση είναι περίπου 2,4 l/h. Η απέκκριση γίνεται μέσω των κοπράνων (περίπου 75 %) και των ούρων (περίπου 22 %). Η βιοδιαθεσιμότητα του Orgalutran ύστερα από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 91 %.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά από πολλαπλή υποδόρια χορήγηση του Orgalutran (με μία ένεση την ημέρα) είναι παρόμοιες με αυτές που υπολογίζονται ύστερα από εφάπαξ υποδόρια δόση. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,25 mg/ημέρα επιτυγχάνονται επίπεδα σταθερής συγκέντρωσης περίπου 0,6 ng/ml εντός 2 έως 3 ημερών.

Φαρμακοκινητική ανάλυση δείχνει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ σωματικού βάρους και επιπέδων του Orgalutran στο πλάσμα.

Μεταβολικά χαρακτηριστικά

Το κύριο συστατικό που κυκλοφορεί στο πλάσμα είναι η γκανιρελίζη. Η γκανιρελίζη είναι επίσης το κύριο συστατικό που βρέθηκε στα ούρα αλλά όχι στα κόπρανα, τα οποία περιείχαν μόνο μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες είναι μικρά πεπτιδικά κλάσματα που σχηματίστηκαν από την ενζυματική υδρόλυση του ganirelix σε περιορισμένες περιοχές. Τα μεταβολικά χαρακτηριστικά του Orgalutran στους ανθρώπους παρουσιάζει παρόμοιο προφίλ μεταβολιτών με αυτό που παρατηρήθηκε στα πειραματόζωα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν εμφανίζουν ειδικούς κινδύνους για τον άνθρωπο με βάση την φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις και την εμβρυοτοξικότητα.

Μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν με γκανιρελίζη σε δόσεις από 0,1 έως 10 mg/kg/ημέρα υποδοριώς σε επίμους και από 0,1 έως 50 mg/kg/ημέρα υποδοριώς σε κουνέλια έδειξαν αυξημένη επαναρόφηση στις ομάδες με τις μέγιστες δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογενετικές επιδράσεις.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την
«Κίτρινη Κάρτα»
Αναφέρατε:
• ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
τα Νέα φάρμακα [N]
• Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα
Γνωστά φάρμακα

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ,
μαννιτόλη
και ενέσιμο ύδωρ .
Το pH μπορεί να έχει ρυθμιστεί με υδροξείδιο του νατρίου και οξικό οξύ.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένες σύριγγες μίας χρήσης (πυριτιωμένο γυαλί τύπου I), οι οποίες περιέχουν 0,5 ml στείρου, έτοιμου προς χρήση, υδατικού διαλύματος κλεισμένες με ελαστικό έμβολο. Σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα είναι προσαρτημένη βελόνη προστατευμένη από ειδικό κάλυμμα από φυσικό ελαστικό.

Διατίθεται σε συσκευασίες των 1 ή 5 προγεμισμένων συριγγών.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ελέγξτε τη σύριγγα πριν τη χρήση. Χρησιμοποιείστε σύριγγες από άθικτες συσκευασίες και μόνο εφ' όσον τα διαλύματα είναι διαυγή και χωρίς αιωρούμενα σωματίδια.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις..

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/130/001, 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/00/130/002, 5 προγεμισμένες σύριγγες

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17-05-2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10-05-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10 Μαΐου 2010

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

Λ.Τ. 0,25mg X 1 σύριγγα 45.34 € – Λ.Τ. 0,25mg X 5 σύριγγες 216.64 €



Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας N.V Organon, The Netherlands
Τοπικός αντιπρόσωπος: Merck Sharp & Dohme
Φαρμακευτική Βιομηχανική & Εμπορική Α.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Τηλ: 210 9897300, Fax: 210 9897444