

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține ganirelix 0,25 mg în 0,5 ml soluție apoasă. Substanța activă ganirelix (INN) este o decapeptidă de sinteză cu activitate antagonistă marcată față de hormonul natural de eliberare a gonadotropinei (GnRH). Aminoacizii din pozițiile 1, 2, 3, 6, 8 și 10 a decapeptidei naturale GnRH au fost substituiți, rezultând [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH cu o greutate moleculară de 1570,4.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, și se consideră că, practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție apoasă limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orgalutran este indicat pentru prevenirea vârfurilor secreției premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează hiperstimulare ovariană controlată (HOC), în cadrul tehnicilor de reproducere asistată (TRA).

În studiile clinice, Orgalutran a fost utilizat împreună cu hormonul foliculostimulant (FSH) uman recombinat sau corifollitropină alfa, un stimulant folicular cu acțiune susținută.

4.2 Doze și mod de administrare

Orgalutran trebuie prescris numai de către un specialist cu experiență în tratamentul infertilității.

Doze

Orgalutran este utilizat pentru a preveni vârful secretor prematur de LH la femeile la care se efectuează HOC. Hiperstimularea ovariană controlată cu FSH (hormon foliculostimulant) sau corifollitropină alfa poate începe în ziua a 2-a sau a 3-a a ciclului. Orgalutran (0,25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua 5-a sau ziua a 6-a a administrării de FSH sau în ziua 5-a sau a 6-a după administrarea de corifollitropină alfa. Ziua de inițiere a tratamentului cu Orgalutran este stabilită în funcție de răspunsul ovarian, de exemplu numărul și mărimea foliculilor în creștere și/sau cantitatea de estradiol circulant. Începerea administrării de Orgalutran poate fi amânată în absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu Orgalutran în ziua a 5-a sau ziua a 6-a a stimulării.

Orgalutran și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și trebuie folosite locuri diferite de injecție.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii foliculilor în curs de maturare, și nu bazat pe valorile de estradiol circulant (vezi pct. 5.1). Tratamentul zilnic cu Orgalutran trebuie

continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrarea gonadotropinei corionice umane (hCG).

Timpul de la ultima injecție

Din cauza timpului de înjumătățire a ganirelix, intervalul între două injecții de Orgalutran, precum și intervalul între ultima injecție de Orgalutran și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 ore, altfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează Orgalutran dimineața, tratamentul cu Orgalutran trebuie continuat de-a lungul perioadei de tratament cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează Orgalutran după-amiaza, ultima injecție de Orgalutran trebuie administrată în după-amiaza anterioară zilei declanșării ovulației. S-a dovedit că Orgalutran este sigur și eficace la femeile la care se efectuează cicluri multiple de tratament.

Nu a fost studiată nevoia de susținere a fazei luteale în ciclurile în care se folosește Orgalutran. În studiile clinice, susținerea fazei luteale s-a făcut în funcție de practica centrelor de studiu sau în conformitate cu protocolul clinic

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu există experiență în administrarea Orgalutran la pacientele cu insuficiență renală, de aceea au fost excluse din studiile clinice. Prin urmare, administrarea Orgalutran este contraindicată la pacientele cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu există experiență privind administrarea Orgalutran la pacientele cu insuficiență hepatică, deoarece acestea au fost excluse din studiile clinice. Prin urmare, administrarea Orgalutran este contraindicată la pacientele cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Orgalutran nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Orgalutran trebuie administrat subcutanat, de preferință în partea superioară a coapsei. Locul injectării trebuie alternat pentru a preveni lipoatrofia. Pacienta sau partenerul acesteia pot face singuri injecția cu Orgalutran, cu condiția să fie adecvat instruiți și să aibă acces la sfatul unui specialist. Pot fi observate bule de aer în seringă preumplută. Acest lucru este de așteptat și nu este necesară îndepărtarea bulelor de aer.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) sau la oricare alt analog GnRH.
- Insuficiență moderată sau severă a funcției hepatice sau renale.
- Sarcină sau alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

O atenție specială trebuie acordată femeilor cu semne și simptome de alergie activă. În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate cu Orgalutran (atât generalizate cât și locale) încă de la administrarea primei doze. Aceste evenimente au inclus anafilaxie (incluzând șoc anafilactic), angioedem și urticarie (vezi pct. 4.8). Dacă este suspectată o reacție de hipersensibilitate, utilizarea de Orgalutran trebuie întreruptă și trebuie administrat un

tratament adecvat. În absența experienței clinice, tratamentul cu Orgalutran nu este recomandat femeilor cu afecțiuni alergice grave.

Alergie la latex

Învelișul acului seringii preumplute conține cauciuc natural uscat/latex care intră în contact cu acul și poate provoca reacții alergice (vezi pct. 6.5).

Sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO)

Sindromul hiperstimulării ovariene (SHSO) poate apărea în timpul sau după stimularea ovariană. SHSO trebuie considerat un risc intrinsec al stimulării gonadotropice. SHSO trebuie tratat simptomatic, respectiv prin odihnă, perfuzii intravenoase cu soluții electrolite sau coloidale și heparină.

Sarcină ectopică

Pentru că femeile infertile care beneficiază de reproducere asistată și, în special, fertilizare *in vitro* (FIV) au adesea anomalii tubare, incidența sarcinilor ectopice poate fi crescută. De aceea, este foarte importantă confirmarea ecografică precoce a faptului că sarcina este intrauterină.

Malformații congenitale

Incidența malformațiilor congenitale după TRA (tehnică de reproducere asistată) poate fi crescută față de concepția spontană (neasistată). Aceasta poate proveni din diferențele caracteristicilor părinților (ex. vârsta mamei, caracteristicile spermei), și din cauza unei incidențe crescute a sarcinilor multiple. În studii clinice care au investigat mai mult de 1000 de nou-născuți s-a demonstrat că incidența malformațiilor congenitale la copiii născuți după HOC folosind Orgalutran este comparabilă cu cea raportată după HOC (hiperstimulare ovariană controlată) folosind un agonist GnRH.

Femei cu greutatea mai mică de 50 kg sau mai mare de 90 kg

Siguranța și eficacitatea Orgalutran nu au fost stabilite pentru femei cu greutate mai mică de 50 kg sau mai mare de 90 kg (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, și se consideră că, practic, „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost investigate interacțiunile Orgalutran cu alte medicamente.

Posibilitatea interacțiunilor cu produse medicamentoase folosite în mod uzual, inclusiv medicamente care eliberează histamină, nu poate fi exclusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date despre folosirea ganirelix la femeile gravide.
La animale, expunerea la ganirelix a produs resorbție reziduală pe durata implantării (vezi pct. 5.3).
Relevanța acestor date la om este necunoscută.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă ganirelix este excretat în laptele matern.

Folosirea Orgalutran este contraindicată în perioada de sarcină și de alăptare (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Ganirelix este folosit în tratamentul femeilor aflate în programele de reproducere asistată prin hiperstimulare ovariană controlată. Ganirelix este folosit pentru prevenirea descărcării premature de LH care pot apare la femei în timpul stimulării ovariene.

Pentru doze și mod de administrate, vezi punctul 4.2

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Orgalutran asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Tabelul de mai jos prezintă toate reacțiile adverse apărute la femeile tratate cu Orgalutran, în timpul studiilor clinice în cadrul cărora s-a utilizat FSH recombinat pentru stimularea ovariană. Reacțiile adverse la Orgalutran în cazul în care se utilizează corifollitropină alfa pentru stimularea ovariană sunt de așteptat să fie similare.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse sunt clasificate conform cu frecvența sistem, clasă organ, MedDRA; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Frecvența reacțiilor de hipersensibilitate (foarte rare, $< 1/10000$) a fost stabilită ca urmare a supravegherii după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate (incluzând erupții cutanate tranzitorii, edem facial, dispnee, anafilaxie (incluzând șoc anafilactic), angioedem și urticarie) ¹ Agravarea unei eczeme preexistente ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Mai puțin frecvente	Cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Mai puțin frecvente	Greață
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem) ³
	Mai puțin frecvente	Stare generală de rău

¹La pacientele carora li s-a administrat Orgalutran au fost raportate cazuri încă de la prima doză.

²Raportată la o singură pacientă, după prima doză de Orgalutran.

³În studiile clinice, la o oră după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu Orgalutran și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Alte reacții adverse raportate sunt legate de hiperstimularea ovariană controlată pentru TRA, de exemplu dureri pelvine, distensie abdominală, SHSO (vezi pct. 4.4), sarcină ectopică sau pierderea sarcinii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul la om poate avea drept rezultat o durată prelungită a acțiunii.

Nu sunt disponibile date privind toxicitatea acută la om. Studiile clinice cu Orgalutran injectat subcutanat în doze unice de până la 12 mg nu au demonstrat reacții adverse sistemice. În studiile de toxicitate acută efectuate la șobolan și la maimuță, simptome toxice nespecifice cum ar fi hipotensiunea arterială și bradicardia au fost observate numai după administrarea intravenoasă de ganirelix mai mult 1 mg/kg, respectiv 3 mg/kg.

În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Orgalutran trebuie întrerupt (temporar).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni și analogi pituitari și hipotalamici, antagonist de hormon eliberator de gonadotropine, codul ATC: H01CC01

Mecanism de acțiune

Orgalutran este un antagonist al GnRH, care modulează axa hipotalamo-hipofizo-gonadală prin legare competitivă de receptorii GnRH din hipofiză. Ca rezultat, apare o suprimare rapidă, profundă, reversibilă a gonadotropinelor endogene, fără stimularea inițială așa cum o induce agonistii GnRH. În urma administrării de doze multiple de 0,25 mg Orgalutran unor voluntari de sex feminin, concentrațiile plasmatice ale LH, FSH, și E₂ au fost scăzute maximal cu 74 %, 32 % și 25 % la 4, 16, respectiv 16 ore după injectare. Concentrația plasmatică a hormonilor a revenit la valorile anterioare tratamentului în două zile după ultima injecție.

Efecte farmacodinamice

La pacientele la care se efectuează stimularea ovariană controlată, durata medie a tratamentului cu Orgalutran a fost de 5 zile. În timpul tratamentului cu Orgalutran, frecvența medie a creșterilor de LH (>10 IU/l) cu creșterea concomitentă de progesteron (>1 ng/ml) a fost de 0,3-1,2 %, în comparație cu 0,8 % în timpul tratamentului cu agonist GnRH. A existat o tendință de mărire a frecvenței creșterilor de LH și progesteron la femeile cu o greutate corporală mare (>80 kg), dar nu a fost observată influențarea rezultatului clinic final. Totuși, ținând seama de numărul mic de paciente tratate până în prezent, nu se poate exclude posibilitatea unei influențe.

În cazul stimulării ovariene puternice, atât ca rezultat al expunerii la valori mari ale gonadotropinelor în faza foliculară timpurie sau ca rezultat al responsivității ovariene ridicate, pot să apară creșteri premature ale LH mai devreme de ziua 6 de la stimulare. Inițierea tratamentului cu Orgalutran în ziua 5 poate preveni aceste creșteri premature ale LH fără compromiterea rezultatului clinic..

Eficacitate și siguranță clinică

În studii controlate efectuate cu Orgalutran asociat cu FSH, folosind pentru comparație un agonist GnRH, în grupul tratat cu Orgalutran s-a produs o creștere foliculară mai rapidă în timpul primelor zile de stimulare, iar cohorta finală de foliculi în creștere a fost ceva mai mică și a produs în medie mai puțin estradiol. Acest model diferit de creștere foliculară face necesar ca ajustările dozei de FSH să se bazeze pe numărul și mărimea foliculilor în creștere, și nu pe cantitatea de estradiol circulant. Nu au fost efectuate studii comparative similare cu corifollitropină alfa utilizând fie un antagonist GnRH sau un protocol cu agonist pe termen lung.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici după doze multiple de Orgalutran administrate subcutanat (o injecție pe zi), au fost similari cu cei după o singură doză subcutanată. După doze repetate de 0,25 mg/zi, nivele constante de aproximativ 0,6 ng/ml au fost atinse în 2-3 zile.

Analiza farmacocinetică indică o relație inversă între greutatea corporală și concentrațiile plasmatice de Orgalutran.

Absorbție

După o singură administrare subcutanată de 0,25 mg, concentrația plasmatică de ganirelix crește rapid și atinge nivele maxime (C_{max}) de aproximativ 15 ng/ml în 1-2 ore (t_{max}). Biodisponibilitatea Orgalutran în urma administrării subcutanate este de aproximativ 91 %.

Metabolizare

Componenta circulantă majoră în plasmă este ganirelix. Ganirelix este, de asemenea, principalul compus găsit în urină. Fecalele conțin numai metaboliți. Metaboliții sunt mici fragmente peptidice formate prin hidroliza enzimatică a ganirelix în zone limitate. Profilul metabolic al Orgalutran la om este similar cu cel găsit la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare este de aproximativ 13 ore, iar clearance-ul este de aproximativ 2,4 l/h. Excreția se produce prin materiile fecale (aproximativ 75 %) și urină (aproximativ 22 %).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

Studii de reproducere efectuate cu ganirelix în doze de 0,1-10 μg/kg și zi injectate subcutanat la șobolan și 0,1-50 μg/kg și zi injectate subcutanat la iepure, au arătat o resorbție crescută a sarcinii pentru grupele tratate cu doze mari. Nu s-au observat efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic;

Manitol;

Apă pentru preparate injectabile.

Este posibil ca pH-ul să fi fost corectat prin utilizarea de hidroxid de sodiu și acid acetic.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi preumplute (sticlă siliconată de tip I), de unică folosință, conținând 0,5 ml soluție apoasă, sterilă, gata pentru utilizare, închise cu un piston din cauciuc care nu conține latex. Fiecare seringă preumplută are atașat un ac **protejat printr-un înveliș din cauciuc natural uscat/latex care intră în contact cu acul.** (Vezi pct. 4.4.)

Disponibil în cutii care conțin 1 sau 5 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa trebuie inspectată înainte de folosire. Se utilizează doar seringile cu conținut limpede, fără precipitat, cu ambalajul intact.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/130/001, 1 seringă preumplută

EU/1/00/130/002, 5 seringi preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 Mai 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 Mai 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

13 aprilie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.