

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 0,25 mg ganireliksu w 0,5 ml roztworze wodnym. Substancja czynna ganireliks (*Ganirelix*) (INN) jest syntetycznym decapeptydem o silnym antagonistycznym działaniu w stosunku do naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. GnRH, *gonadotrophin releasing hormone*). Aminokwasy w pozycjach 1, 2, 3, 6, 8 i 10 naturalnego decapeptydu GnRH zostały podstawione, co dało w wyniku cząsteczkę [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et)⁶, L-hArg(Et)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, o masie cząsteczkowej 1570,4.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie i uznawany jest za wolny od sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór wodny klarowny i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Orgalutran jest wskazany do stosowania w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego (ang. LH, *luteinising hormone*) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. COH, *controlled ovarian hyperstimulation*) w programach wspomaganego rozrodu (ang. ART, *assisted reproduction techniques*).

W badaniach klinicznych Orgalutran stosowano wraz z rekombinowaną ludzką folikulotropiną (ang. FSH, *follicle stimulating hormone*) lub koryfolitropiną alfa, długotrwałym stymulantem pęcherzyka jajnikowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Orgalutran powinien być przepisywany jedynie przez specjalistę, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Orgalutran stosowany jest w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH). Kontrolowaną hiperstymulację jajników przy pomocy FSH lub koryfolitropiny alfa można rozpocząć w 2 lub 3 dniu miesiączki. Orgalutran (0,25 mg) powinien być wstrzykiwany podskórnie raz na dobę, począwszy od 5 lub 6 dnia podawania FSH lub od 5 lub 6 dnia w trakcie podawania koryfolitropiny alfa. Dzień rozpoczęcia podawania produktu Orgalutran zależy od uzyskanej reakcji jajników tj. liczby i wymiarów rosnących pęcherzyków jajnikowych i/lub stężenia krążącego estradiolu. Rozpoczęcie podawania produktu Orgalutran można opóźnić w przypadku braku wzrostu pęcherzyka jajnikowego, chociaż opierając się

na doświadczeniu klinicznym wskazane jest rozpoczęcie podawania produktu Orgalutran 5 lub 6 dnia stymulacji.

Orgalutran oraz FSH należy podawać w przybliżeniu w tym samym czasie. Produktów nie należy jednakże mieszać oraz należy stosować inne miejsca wstrzyknięć.

Dostosowanie dawki FSH powinno raczej opierać się na liczbie i wymiarach wzrastających pęcherzyków niż na stężeniu estradiolu (patrz punkt 5.1).

Należy utrzymywać codzienne podawanie produktu Orgalutran aż do dnia, w którym pęcherzyki będą miały odpowiednie wymiary. Ostateczne dojrzewanie pęcherzyków można uzyskać poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. hCG, *human chorionic gonadotropin*).

Termin ostatniego wstrzyknięcia

Ze względu na okres półtrwania ganireliksu, czas pomiędzy dwoma wstrzyknięciami produktu Orgalutran, jak również czas pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem produktu Orgalutran a wstrzyknięciem hCG nie powinien przekraczać 30 godzin, ponieważ w przeciwnym wypadku może dojść do przedwczesnego wyrzutu LH. W związku z tym podczas wykonywania wstrzykiwań produktu Orgalutran rano, leczenie tym produktem należy kontynuować przez cały czas podawania gonadotropiny, włączając dzień wyzwala owulacji. W przypadku wykonywania wstrzykiwań produktu Orgalutran po południu, ostatnią dawkę produktu należy podać po południu w dniu poprzedzającym dzień wyzwala owulacji.

Orgalutran jest bezpieczny i skuteczny u kobiet poddawanych wielokrotnym cyklom terapeutycznym.

Nie badano potrzeby wspomaganie fazy lutealnej w cyklach, w których stosuje się Orgalutran. W badaniach klinicznych stosowano wspomaganie fazy lutealnej zgodnie z praktycznym doświadczeniem ośrodka biorącego udział w badaniu lub zgodnie z protokołem klinicznym.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu Orgalutran u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wykluczono ich z badań klinicznych. W związku z tym, stosowanie produktu Orgalutran jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu Orgalutran u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ wykluczono ich z badań klinicznych. W związku z tym, stosowanie produktu Orgalutran jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Orgalutran u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Orgalutran należy podawać podskórnie, najlepiej w udo. Należy zmieniać miejsce podskórnego podawania produktu, aby uniknąć zaniku tkanki tłuszczowej. Podskórne wstrzyknięcie produktu Orgalutran może wykonywać sama pacjentka lub jej partner, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza i dostępu do fachowej porady. W ampułko-strzykawce może być widoczny pęcherzyk(i) powietrza. Tak może się zdarzyć, a usuwanie pęcherzyka(ów) powietrza nie jest konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Nadwrażliwość na hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) lub na jakikolwiek analog GnRH.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek lub wątroby.
- Cięża lub okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcja nadwrażliwości

Szczególność ostrożność należy zachować w przypadku kobiet z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi czynnych stanów alergicznych. W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu Orgalutran zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości (zarówno uogólnione, jak i miejscowe) już po podaniu pierwszej dawki. Zdarzenia te obejmowały anafilaksję (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę (patrz punkt 4.8). Jeżeli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy przerwać podawanie produktu Orgalutran i zastosować odpowiednie leczenie. Z braku doświadczenia klinicznego leczenie produktem Orgalutran nie jest zalecane u kobiet z ciężkimi stanami alergicznymi.

Zespół hiperstymulacji jajników (ang. OHSS, *ovarian hyperstimulation syndrome*)

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) może wystąpić podczas lub po stymulacji jajników. Należy traktować go jako naturalnie występujące zagrożenie związane ze stymulacją gonadotropinową. Zespół hiperstymulacji jajników należy leczyć objawowo, np. pozostaniem w łóżku, dożylną infuzją roztworów elektrolitowych lub koloidów oraz heparyną.

Ciąża pozamaciczna

Ryzyko ciąży pozamacicznej może wzrosnąć u kobiet nieplodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF (ang. IVF, *in vitro fertilisation*), gdyż występują u nich często nieprawidłowości budowy jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.

Wrodzone wady rozwojowe

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być większa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z różnymi cechami rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. W badaniach klinicznych, w których przebadano więcej niż 1000 noworodków stwierdzono, że częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci urodzonych w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników po zastosowaniu produktu Orgalutran jest porównywalna do częstości występowania tych wad raportowanych po zastosowaniu kontrolowanej hiperstymulacji jajników z użyciem agonisty GnRH.

Kobiety o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 90 kg

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Orgalutran u kobiet o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 90 kg (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie i uznawany jest za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji produktu Orgalutran z innymi powszechnie stosowanymi lekami, również z produktami leczniczymi o działaniu uwalniającym histaminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ganireliksu u kobiet w okresie ciąży. U zwierząt, zastosowanie ganireliksu w czasie implantacji spowodowało resorpcję płodów (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych danych w przypadku ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ganireliks przenika do mleka ludzkiego.

Stosowanie produktu Orgalutran jest przeciwwskazane w okresie ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ganireliks stosuje się u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Ganireliks stosuje się, w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH, który mógłby pojawić się u tych kobiet podczas stymulacji jajników.

W celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania i sposobu podawania, patrz punkt 4.2.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Tabela poniżej przedstawia wszystkie działania niepożądane występujące u kobiet przyjmujących Orgalutran w badaniach klinicznych z użyciem recFSH do stymulacji jajników. Oczekuje się, że działania niepożądane produktu Orgalutran z użyciem koryfolitropiny alfa do stymulacji jajników będą podobne.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania; bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Częstość występowania reakcji nadwrażliwości (bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) określono na podstawie danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, obrzęk twarzy, duszność, anafilaksja (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka) ¹ nasilenie istniejącego uprzednio wyprysku skórniego ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	miejscowa reakcja skórna w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez) ³
	niezbyt często	złe samopoczucie

¹ Przypadki były zgłaszane przez pacjentki otrzymujące Orgalutran już po podaniu pierwszej dawki.

² Zgłoszono u jednej pacjentki, która otrzymała pierwszą dawkę produktu Orgalutran.

³ W badaniach klinicznych, w godzinę po wykonaniu wstrzyknięcia, częstość występowania przynajmniej jednego umiarkowanego lub ciężkiego podrażnienia skóry w cyklu leczniczym, jak zgłaszały pacjentki, wynosiła 12% wśród pacjentek otrzymujących produkt Orgalutran i 25% wśród pacjentek leczonych podskórnie agonistą GnRH. Reakcje miejscowe zazwyczaj zanikają w ciągu 4 godzin po podaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Inne zgłaszane działania niepożądane związane są z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w programach wspomaganego rozrodu (ART), szczególnie ból i napięcie w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników (patrz punkt 4.4), ciąża pozamaciczna i poronienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie u ludzi może spowodować przedłużone działanie produktu. Brak danych dotyczących ostrej toksyczności produktu u ludzi. Badania kliniczne z zastosowaniem podskórnego podawania produktu Orgalutran w dawkach pojedynczych do 12 mg nie wykazały układowych działań niepożądanych. W badaniach ostrej toksyczności u szczurów i małp po dożylnym podaniu ganireliksu w dawce odpowiednio powyżej 1 i 3 mg/kg obserwowano jedynie objawy nieswoiste, takie jak obniżenie ciśnienia krwi i bradykardię.

W przypadku przedawkowania, należy (czasowo) przerwać leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza i przysadki oraz ich analogi, antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: H01CC01.

Mechanizm działania

Orgalutran jest antagonistą GnRH, modulującym oś podwzgórze–przysadka–jajnik poprzez konkurencyjne wiązanie z receptorami GnRH przysadki mózgowej. W wyniku tego wiązania następuje szybka, głęboka i odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez pierwotnej stymulacji, jak w przypadku stosowania agonistów GnRH. Po wielokrotnym zastosowaniu dawek 0,25 mg produktu Orgalutran ochotniczkom, stężenia LH, FSH i E₂ w surowicy były obniżone maksymalnie odpowiednio o 74%, 32% i 25% po 4, 16 i 16 godzinach po podaniu wstrzyknięcia. Stężenia hormonów w surowicy powróciły do wartości sprzed leczenia w ciągu dwóch dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników czas leczenia produktem Orgalutran wynosił średnio 5 dni. Podczas leczenia produktem Orgalutran przeciętne występowanie wzrostu stężenia LH (> 10 j.m./l) ze współwystępującym wzrostem stężenia progesteronu (> 1 ng/ml) wynosiło 0,3 - 1,2% w porównaniu z 0,8% podczas leczenia agonistą GnRH. U kobiet z większą masą ciała (> 80 kg) występowała tendencja częstszego wzrostu stężenia LH i progesteronu, ale nie obserwowano wpływu tego zjawiska na wynik kliniczny. Jednakże nie można wykluczyć takiego wpływu ze względu na niewielką liczbę pacjentek leczonych do tej pory. W przypadku silnej odpowiedzi na leczenie ze strony jajników, na skutek wysokiej ekspozycji na hormony gonadotropowe we wczesnej fazie folikularnej bądź na skutek silnej reaktywności jajników, przedwczesny wzrost stężenia LH może wystąpić wcześniej niż 6. dnia stymulacji. Rozpoczęcie leczenia produktem Orgalutran 5. dnia może zapobiegać przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH bez niekorzystnego wpływu na wynik kliniczny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach produktu Orgalutran z FSH zastosowano jako porównawczy długi protokół podawania agonisty GnRH. W wyniku leczenia z zastosowaniem produktu Orgalutran uzyskano szybszy wzrost pęcherzyków w czasie pierwszych dni stymulacji. Jednak ostateczna pula dojrzałych pęcherzyków była nieco mniejsza i uzyskana przy przeciętnie mniejszych stężeniach estradiolu. Ta różnica w przebiegu wzrastania pęcherzyków sprawia, że dobór dawki FSH powinien być oparty na liczbie i rozmiarze wzrastających pęcherzyków, a nie na stężeniu obwodowego estradiolu. Nie prowadzono podobnych badań porównawczych koryfolitropiny alfa z użyciem antagonisty GnRH ani badań długiego protokołu podawania agonisty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podskórnym stosowaniu produktu Orgalutran (wstrzyknięcia raz na dobę) były podobne do parametrów obserwowanych po zastosowaniu pojedynczej dawki podskórnej. Po wielokrotnym dawkowaniu 0,25 mg na dobę, stan stacjonarny w surowicy, wynoszący około 0,6 ng/ml, osiągnięto w ciągu 2 do 3 dni.

Analiza farmakokinetyczna wskazuje na odwrotną zależność pomiędzy masą ciała i stężeniem produktu Orgalutran w surowicy.

Wełnianie

Po podskórnym podaniu dawki pojedynczej wynoszącej 0,25 mg, stężenie ganireliksu w surowicy zwiększa się gwałtownie i osiąga maksymalną wartość (C_{max}), wynoszącą około 15 ng/ml, w ciągu 1 do 2 godzin (t_{max}). Biodostępność produktu Orgalutran po podaniu podskórnym wynosi około 91%.

Metabolizm

Głównym związkiem krążącym w osoczu jest ganireliks. Ganireliks jest również głównym związkiem znajdowanym w moczu. W kale znajdują się tylko jego metabolity. Jego metabolitami są niewielkie fragmenty peptydowe, wytworzone na drodze hydrolizy enzymatycznej substancji ganireliks w miejscach docelowych. Profil metaboliczny produktu Orgalutran u ludzi jest podobny do profilu obserwowanego u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 13 godzin, a klirens około 2,4 l/h. Wydalanie zachodzi przede wszystkim z kałem (około 75%) i moczem (około 22%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania wpływu na reprodukcję prowadzone z ganireliksem podawanym podskórnie w dawkach od 0,1 do 10 µg/kg/dobę szczurom oraz w dawkach od 0,1 do 50 µg/kg/dobę królikom wykazały nasiloną resorpcję płodów w grupach otrzymujących największe dawki produktu. Nie obserwowano działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy;

Mannitol;

Woda do wstrzykiwań.

Odpowiednią wartość pH uzyskano za pomocą wodorotlenku sodu i kwasu octowego.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowe, ampułko-strzykawki (silikonowane szkło typu I), zawierające 0,5 ml jałowego, gotowego do zastosowania wodnego roztworu, zamknięte tłokiem. Szklana ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml jest przymocowana do igły, zamknięta sztywną osłonką na igłę.

Produkt jest dostarczany w pudełkach kartonowych zawierających 1 lub 5 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy sprawdzić ampułko-strzykawkę przed zastosowaniem. Należy wyłącznie stosować ampułko-strzykawkę zawierające klarowny roztwór bez cząstek stałych z nieuszkodzonego opakowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/130/001, 1 ampułko-strzykawka
EU/1/00/130/002, 5 ampułko-strzykawek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 maja 2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 maja 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23/11/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.