

ORGALUTRAN® 0,25 mg/0,5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

(Ganirelix)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Orgalutran® 0,25 mg/0,5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 0,25 mg de ganirelix (INN) en 0,5 ml de solución acuosa. El principio activo ganirelix es un decapeptido sintético con una elevada actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) endógena. Se han sustituido los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6, 8 y 10 del decapeptido natural GnRH, dando lugar a la [N-Ac-D-Nal(2)¹, pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, con un peso molecular de 1570,4.

Para una lista completa de excipientes, consulte 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Coadyuvante en el tratamiento de infertilidad en mujeres sometidas a hiperestimulación controlada de ovario.

4.2 Posología y forma de administración

ORGALUTRAN solo debe ser prescrito por un especialista con experiencia en el tratamiento de la esterilidad.

Posología: 0,25 mg/día.

ORGALUTRAN se utiliza para prevenir picos prematuros de LH en pacientes sometidas a HOC. La hiperestimulación ovárica controlada con FSH se puede iniciar al segundo o tercer día de la menstruación. ORGALUTRAN (0,25 mg) debe inyectarse una vez al día por vía subcutánea, iniciándose por lo general el sexto día de la administración de FSH. En las mujeres que muestran alta respuesta, se puede prevenir un pico prematuro iniciando el tratamiento ORGALUTRAN al quinto día. El inicio de ORGALUTRAN puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular.

ORGALUTRAN y FSH deben administrarse aproximadamente al mismo tiempo. Sin embargo, las preparaciones no deben mezclarse y deben usarse diferentes sitios de inyección.

Los ajustes de la dosis FSH deben basarse en el número y tamaño de los folículos en crecimiento, más que en la cantidad de estradiol circulante (consulte la Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas). Se debe continuar el tratamiento diario con ORGALUTRAN hasta que estén presentes suficientes folículos de tamaño adecuado. La maduración final de los folículos puede inducirse administrando gonadotropina coriónica humana (hCG). Debido a

la vida media de ganirelix, el tiempo transcurrido entre dos inyecciones de ORGALUTRAN, así como también el tiempo entre la última inyección de ORGALUTRAN y la inyección de hCG no debe exceder las 30 horas, ya que de otro modo, puede presentarse un pico prematuro de LH. Por lo tanto, cuando se inyecta ORGALUTRAN por la mañana, el tratamiento con ORGALUTRAN debe mantenerse durante todo el período de tratamiento con gonadotropina, incluyendo el día en que se induce la ovulación. Cuando se inyecta ORGALUTRAN por la tarde, la última inyección de ORGALUTRAN debe administrarse en la tarde del día anterior en que se induce la ovulación.

ORGALUTRAN ha mostrado ser seguro y efectivo en pacientes sometidas a múltiples ciclos de tratamiento.

El soporte en la fase lútea debe darse de acuerdo con la práctica del centro médico de reproducción.

Método de administración

ORGALUTRAN debe administrarse por vía subcutánea, preferiblemente en el muslo. Debe variarse el lugar de la inyección para prevenir una lipoatrofia. La paciente o su pareja pueden administrarse ellos mismos las inyecciones de ORGALUTRAN, siempre y cuando se les haya instruido adecuadamente y puedan acudir al consejo de un experto.

ORGALUTRAN debe inyectarse lentamente justo bajo la piel, preferiblemente en el muslo. Compruebe la solución antes de usar. No use la solución si contiene partículas o no es transparente. Si se administra las inyecciones usted misma o su pareja, siga cuidadosamente las instrucciones que aparecen a continuación.

No mezcle ORGALUTRAN con otros medicamentos.

Preparación del lugar de la inyección

Lávese las manos minuciosamente con agua y jabón. El lugar de la inyección debe limpiarse con un desinfectante (por ejemplo alcohol) para eliminar las bacterias de la superficie. Limpie unos 5 cm alrededor del punto donde se pinchará y deje secar el desinfectante al menos durante un minuto antes de inyectar.

Inserción de la aguja

Retire el capuchón de la aguja. Pellizque un área extensa de piel entre los dedos índice y pulgar. Inserte la aguja en la base del lugar donde ha pellizcado la piel en un ángulo de 45° con respecto a la superficie de la piel. Debe variarse el lugar de la inyección en cada inyección.

Comprobación de la correcta posición de la aguja

Retire suavemente el émbolo para comprobar si la aguja está colocada correctamente. Si entra sangre en la jeringa, significa que la punta de la aguja ha penetrado en un vaso sanguíneo. Si esto ocurre, no inyecte ORGALUTRAN, sino que retire la jeringa, cubra el lugar de la inyección con una compresa con desinfectante y presione; debe dejar de sangrar al cabo de uno o dos minutos. No utilice esta jeringa y elimínela adecuadamente. Empiece otra vez con una jeringa nueva.

Inyección de la solución

Una vez se haya colocado la aguja correctamente, presione el émbolo lenta y constantemente para inyectar la solución correctamente y que los tejidos de la piel no se dañen.

Extracción de la jeringa

Retire la jeringa rápidamente y presione en el lugar de la inyección con una compresa con desinfectante. Use la jeringa precargada sólo una vez.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Qué hacer si olvidó inyectar ORGALUTRAN

No se administre una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

Si se da cuenta de que ha olvidado inyectarse una dosis de ORGALUTRAN, adminístresela lo antes posible.

Si se retrasa más de 6 horas (por tanto, el intervalo entre dos inyecciones se prolonga más de 30 horas), adminístrese la dosis lo antes posible y acuda a su médico para que le aconseje.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o a cualquiera de sus análogos.
- Insuficiencia moderada o grave de la función renal o hepática.
- Embarazo o lactancia.
- Niños.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de situaciones de alergia activa. Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluso tan temprano como con la primera dosis, durante la vigilancia después de la comercialización (consulte la sección 4.8 Reacciones adversas). En ausencia de experiencia clínica, no se aconseja el tratamiento con ORGALUTRAN en mujeres con situaciones de alergia graves.

El material de acondicionamiento de este medicamento contiene látex de goma natural que puede causar reacciones alérgicas (consulte la sección 6.5 Naturaleza y contenido del envase).

En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Durante o después de la estimulación ovárica puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Este síndrome debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación gonadotrófica. El SHO debe ser tratado de forma sintomática, por ejemplo indicando reposo, infusión intravenosa de electrolitos, o expansores de plasma y heparina.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORGALUTRAN en mujeres que pesan menos de 50 kg o más de 90 kg.**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han investigado las interacciones de ORGALUTRAN con otros fármacos; por eso no pueden excluirse las interacciones con los medicamentos de uso común.

4.6 Embarazo y lactancia

No están disponibles datos clínicos de embarazos expuestos.

En animales, la exposición a ganirelix en el momento de la implantación causó resorción de las crías (consulte la Sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos.

No se conoce si ganirelix se excreta en la leche materna.

El uso de Orgalutran está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (consulte la Sección 4.3 Contraindicaciones)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración.

ORGALUTRAN puede causar una reacción dermatológica local en el lugar de inyección (principalmente enrojecimiento, con o sin hinchazón). En los estudios clínicos, una hora después la inyección, la incidencia de al menos una reacción dermatológica local moderada o intensa por ciclo de tratamiento, según lo informado por las pacientes, fue de 12% en las pacientes tratadas con ORGALUTRAN y 25% en las pacientes tratadas con un agonista de la GnRH por vía subcutánea. Las reacciones locales desaparecen generalmente dentro de las 4 horas después de la administración. Malestar fue notificado en 0,3% de las pacientes.

Trastornos del sistema inmunológico.

En muy raras ocasiones, se han notificado casos posteriores a la -comercialización de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo varios síntomas tales como erupción cutánea, hinchazón de la cara y disnea), tan temprano como con la primera dosis, entre las pacientes a las que se les ha administrado ORGALUTRAN.

Trastornos del sistema nervioso.

Dolor de cabeza (0,4%)

Trastornos gastrointestinales.

Náuseas (0,5%)

Otras reacciones adversas citadas están relacionadas con el tratamiento para la hiperestimulación ovárica controlada en TRA, especialmente dolor pélvico, astenia, distensión abdominal, SHO, embarazo ectópico y aborto espontáneo.

La incidencia de malformaciones congénitas después de Técnicas de Reproducción Asistida (ART) puede ser ligeramente superior que después de la concepción espontánea. Esta incidencia ligeramente más alta se cree que está relacionada con las diferencias en las características de los padres (por ejemplo, la edad materna, características del semen) y a la mayor incidencia de gestaciones múltiples después de ART. En los ensayos clínicos que investigan más de 1000 recién nacidos se ha demostrado que la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos después del tratamiento COH utilizando Orgalutran es comparable con lo informado después del tratamiento COH usando un agonista de GnRH.

4.9 Sobredosis

La sobredosis en humanos puede prolongar la duración de la acción. En casos de sobredosis, el tratamiento con Orgalutran debe discontinuarse (temporalmente).

No están disponible datos de toxicidad aguda de Orgalutran en humanos pero es poco probable que ocurran efectos tóxicos. Los estudios clínicos con Orgalutran administrado por vía subcutánea a dosis únicas de hasta 12 mg no mostraron reacciones adversas sistémicas. En estudios de toxicidad aguda en ratas y en monos sólo se observaron efectos tóxicos inespecíficos después de la administración intravenosa de ganirelix a dosis de más de 1 y 3 mg/kg, respectivamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: H01CC01.

Orgalutran es un antagonista de la GnRH, que modula el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal por unión competitiva a los receptores de la GnRH de la glándula hipofisaria. En consecuencia, se produce una supresión reversible, intensa y rápida de la liberación de gonadotropinas endógenas, sin la estimulación inicial inducida por los agonistas de la GnRH. Después de la administración de dosis múltiples de 0,25 mg de Orgalutran a voluntarias, las concentraciones séricas de LH, FSH y E₂ disminuyeron como máximo en un 74 %, 32 % y 25 % a las 4, 16 y 16 horas después de la inyección, respectivamente. Los niveles séricos de hormonas volvieron a los valores antes del tratamiento dentro de los 2 días siguientes a la última inyección.

En pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada, la mediana de la duración del tratamiento con Orgalutran fue 5 días. Durante el tratamiento con Orgalutran, la incidencia media de aumentos de LH (> 10 IU/l) con aumento concomitante de progesterona (> 1 ng/ml) fue 1,2 % en comparación con 0,8 % durante el tratamiento con un agonista de la GnRH. Aumentos prematuros de LH, antes del comienzo de Orgalutran al sexto día de la estimulación ocurrieron especialmente en las respondedoras altas, pero no afectaron el resultado clínico. En estas pacientes la producción de LH fue rápidamente suprimida después de la primera administración de Orgalutran.

En estudios controlados con Orgalutran y FSH, utilizando como referencia un protocolo largo con un agonista de la GnRH, el tratamiento con el régimen de Orgalutran resultó en un crecimiento folicular más rápido durante los primeros días de estimulación pero la cohorte final de folículos en crecimiento fue ligeramente inferior y produjo en promedio menos estradiol. Este patrón diferente de crecimiento folicular requiere que los ajustes de la dosis de FSH se basen en el número y tamaño de los folículos en crecimiento más que en los niveles de estradiol circulante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una administración única por vía subcutánea de 0,25 mg, los niveles séricos de ganirelix aumentaron rápidamente y alcanzaron los niveles pico (C_{max}) de aproximadamente 15 ng/ml dentro de 1 a 2 horas (t_{max}). La semivida de eliminación (t_{1/2}) es aproximadamente 13 horas y la depuración es de aproximadamente 2,4 l/h. La excreción ocurre a través de las heces (aproximadamente 75%) y orina (aproximadamente 22%). La biodisponibilidad de Orgalutran después de la administración subcutánea es aproximadamente 91%.

Los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis múltiples de Orgalutran por vía subcutánea (una inyección diaria) son similares a los calculados después de una dosis única por vía subcutánea. Después de administrar repetidamente 0,25 mg/día se alcanzaron concentraciones en el estado estable de aproximadamente 0,6 ng/ml en 2 a 3 días.

El análisis farmacocinético indica una relación inversa entre el peso corporal y las concentraciones séricas de Orgalutran.

Perfil de metabolitos

Ganirelix es el componente mayoritario circulante en plasma. El ganirelix es también el principal compuesto encontrado en orina. Las heces contienen solamente metabolitos. Los metabolitos son pequeños fragmentos peptídicos formados por la hidrólisis enzimática de ganirelix en posiciones determinadas. El perfil metabólico de Orgalutran en humanos fue similar al observado en animales.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos con base en los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de reproducción realizados con ganirelix a dosis de 0,1 a 10 µg/kg/día por vía subcutánea en la rata y 0,1 a 50 µg/kg/día por vía subcutánea en el conejo mostraron un aumento de la incidencia de resorción de las crías en los grupos de la dosis más alta. No se observaron efectos teratogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético,

Manitol,

Agua para inyectables

El pH puede haber sido ajustado con hidróxido de sodio y ácido acético.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

No congelar.

Almacenar a temperaturas inferiores de 30°C.

Almacenar en el empaque original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas desechables (vidrio de tipo I siliconado), con 0,5 ml de solución acuosa estéril, lista para usar, cerradas con un pistón de goma que no contiene látex. Cada jeringa precargada lleva una aguja **protegida con un capuchón de látex de goma natural**. (Consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el empleo).

Suministrado en cajas de cartón con 1 o 5 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales para la manipulación y la eliminación

Inspeccionar la solución antes de utilizarla. Sólo debe utilizarse si es transparente y sin material particulado. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

7. INFORMACIÓN LOCAL

Orgalutran® 0,25 mg/0,5 mL Solución inyectable E.F. 32.162/11



RIF. J-30623432-2