

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 0,25 mg de ganirelix en 0,5 ml de solución acuosa. El principio activo ganirelix (DCI) 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 consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de picos prematuros de hormona luteinizante (LH) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para técnicas de reproducción asistida (TRA).

En los estudios clínicos se utilizó Orgalutran junto con hormona foliculoestimulante (FSH) humana recombinante o con corifolitropina alfa, un estimulante folicular sostenido.

4.2 Posología y forma de administración

Orgalutran sólo debe ser recetado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la esterilidad.

Posología

Orgalutran se administra para prevenir picos prematuros de LH en mujeres sometidas a HOC. La hiperestimulación ovárica controlada con FSH o con corifolitropina alfa 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 el quinto o el sexto día de la administración de FSH o el quinto o sexto día tras la administración de corifolitropina alfa. El inicio del tratamiento con Orgalutran depende de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El inicio del tratamiento con Orgalutran puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular, aunque la experiencia clínica se basa en iniciar el tratamiento con Orgalutran el quinto o el sexto día de la estimulación.

Orgalutran no debe mezclarse con la FSH, pero ambas preparaciones deben administrarse aproximadamente al mismo tiempo, aunque no en el mismo lugar.

Los ajustes de la dosis de FSH deben basarse en el número y tamaño de los folículos en crecimiento, más que en la cantidad de estradiol circulante (ver sección 5.1).

Se debe continuar el tratamiento diario con Orgalutran hasta que haya suficientes folículos de tamaño adecuado. La maduración final de los folículos puede inducirse administrando gonadotropina coriónica humana (hCG).

Momento de administración de la última inyección

En base a la semivida de ganirelix, el tiempo transcurrido entre dos inyecciones de Orgalutran, así como 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 tanto, si la inyección de Orgalutran es 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. Si la inyección de Orgalutran es por la tarde, la última inyección de Orgalutran debe administrarse durante la tarde de la víspera del día en que se induce la ovulación.

Orgalutran ha mostrado ser seguro y efectivo en mujeres sometidas a múltiples ciclos de tratamiento.

No se ha estudiado la necesidad de soporte en ciclos con Orgalutran durante la fase lútea. En los estudios clínicos se administró soporte en la fase lútea de acuerdo con la práctica del centro o según el protocolo clínico.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Orgalutran en la población pediátrica.

Insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia con Orgalutran en sujetos con insuficiencia hepática o renal, ya que este tipo de pacientes fue excluido de los ensayos clínicos. Por tanto el uso de Orgalutran está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

Forma 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 administrar ellos mismos las inyecciones de Orgalutran, siempre y cuando se les haya instruido adecuadamente y puedan pedir el consejo de un experto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o a cualquiera de sus análogos.
- Insuficiencia moderada o grave de la función renal o hepática.
- Embarazo o lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de alergia activa. Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso tras la primera dosis, durante la vigilancia tras la comercialización (ver sección 4.8). En ausencia de experiencia clínica, no se aconseja el tratamiento con Orgalutran en mujeres con alergia grave.
- El acondicionamiento de este medicamento contiene látex de goma natural que puede causar reacciones alérgicas (ver sección 6.5)
- 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, perfusión intravenosa de electrolitos o expansores del plasma y heparina.
- Como las mujeres infértiles que se someten a reproducción asistida, particularmente a una fecundación *in vitro* (FIV), presentan con frecuencia anomalías tubáricas, puede aumentar la incidencia de embarazos ectópicos. Por tanto, es importante confirmar cuanto antes mediante ecografía que el embarazo sea intrauterino.

- La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de Técnicas de Reproducción Asistida (ART) puede ser más elevada que con la concepción espontánea. Esto puede ser debido a diferencias en las características de los progenitores (p. ej. edad de la madre, características del semen) y a una mayor incidencia de embarazos múltiples. En ensayos clínicos en los que se han estudiado más de 1000 recién nacidos, se ha demostrado que la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos tras un tratamiento de HOC utilizando Orgalutran es comparable con la incidencia registrada tras un tratamiento de HOC utilizando un agonista de la GnRH.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Orgalutran en mujeres que pesan menos de 50 kg o más de 90 kg (ver también las secciones 5.1 y 5.2).
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por inyección, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No puede excluirse la posibilidad de que se produzcan interacciones con medicamentos de uso común, incluyendo medicamentos liberadores de histamina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Ganilerix se utiliza en el tratamiento de mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida. Ganilerix se administra para prevenir picos prematuros de LH que de lo contrario podrían ocurrir en estas mujeres durante la estimulación ovárica.

Ver sección 4.2, Posología y forma de administración.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ganirelix en mujeres embarazadas.

En animales, la exposición a ganirelix en el período de la implantación causó resorción de los fetos (ver sección 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos.

Lactancia

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

El uso de Orgalutran está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente enumeración muestra todas las reacciones adversas en mujeres tratadas con Orgalutran durante los ensayos clínicos en los que se administró FSH recombinante (FSHr) para estimulación ovárica. Se espera que las reacciones adversas en mujeres tratadas con Orgalutran administrándoles corifolitropina alfa para estimulación ovárica sean similares. Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo con la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad (muy raras, $< 1/10.000$) se ha deducido a partir de los datos derivados de la vigilancia tras la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Se han notificado, incluso tras la primera dosis, casos de reacciones de hipersensibilidad, con diversos síntomas como urticaria, hinchazón facial y disnea, en pacientes tratadas con Orgalutran. Se ha notificado un caso de empeoramiento de un eczema preexistente tras la primera dosis de Orgalutran.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Orgalutran puede causar una reacción cutánea local en el lugar de inyección (principalmente enrojecimiento, con o sin hinchazón). En los ensayos clínicos, una hora después de la inyección, la incidencia de al menos una reacción cutánea local moderada o intensa por ciclo de tratamiento comunicada por las pacientes, fue del 12 % en las pacientes tratadas con Orgalutran y del 25 % en las pacientes tratadas con un agonista de la GnRH por vía subcutánea. Las reacciones locales desaparecen en general dentro de las 4 horas siguientes a la administración.

Poco frecuentes: Malestar.

Otras reacciones adversas notificadas están relacionadas con el tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada en TRA, en particular dolor pélvico, distensión abdominal, SHO (ver también la sección 4.4), embarazo ectópico y aborto espontáneo.

4.9 Sobredosis

La sobredosis en humanos puede prolongar la duración de la acción. No se dispone de datos de toxicidad aguda de Orgalutran en humanos. Los ensayos 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 tales como hipotensión y bradicardia tras la administración intravenosa de ganirelix a dosis de más de 1 y 3 mg/kg, respectivamente.

En caso de sobredosis, el tratamiento con Orgalutran debe suspenderse (temporalmente).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, 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 que se observa con los agonistas de la GnRH. Tras 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 tras la inyección, respectivamente. Los niveles séricos de hormonas volvieron a los valores basales en los 2 días siguientes a la última inyección.

En pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada, la duración media del tratamiento con Orgalutran fue 5 días. Durante el tratamiento con Orgalutran, la incidencia media de aumentos de LH (> 10 UI/l) con aumento concomitante de progesterona (> 1 ng/ml) fue un 0,3 - 1,2 % en comparación con 0,8 % durante el tratamiento con un agonista de la GnRH. Se detectó una tendencia a una mayor incidencia de aumentos de LH y progesterona en mujeres con un peso corporal elevado (>80 kg), pero

no se observó ningún efecto en el resultado clínico. Sin embargo, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes tratadas hasta la fecha, no puede excluirse que se produzca algún efecto. En caso de respuesta ovárica elevada, ya sea como resultado a una exposición alta a gonadotropinas en la fase folicular temprana o como resultado de una sensibilidad ovárica elevada, pueden producirse aumentos prematuros de LH antes del día sexto de estimulación. El inicio del tratamiento con Orgalutran en el quinto día puede prevenir esos aumentos prematuros de LH sin comprometer el resultado clínico.

En estudios controlados con Orgalutran y FSH, utilizando como comparador un protocolo de tratamiento largo con un agonista de la GnRH, el crecimiento folicular fue más rápido durante los primeros días de estimulación en el tratamiento con el régimen de Orgalutran, pero el número 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. No se han realizado estudios comparativos similares con corifolitropina alfa ya sea utilizando un antagonista de la GnRH o un protocolo de tratamiento largo con un agonista.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras una única administración subcutánea de 0,25 mg, los niveles séricos de ganirelix aumentan rápidamente y alcanzan los niveles máximos (C_{max}) de aproximadamente 15 ng/ml en el plazo de 1 a 2 horas (t_{max}). La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 13 horas y el aclaramiento es de aproximadamente 2,4 l/h. La eliminación tiene lugar por vía fecal (aproximadamente 75 %) y urinaria (aproximadamente 22 %). La biodisponibilidad de Orgalutran tras la administración subcutánea es aproximadamente del 91 %.

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

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

Perfil metabólico

Ganirelix es el componente mayoritario circulante en plasma, siendo también el principal compuesto hallado 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 es similar al observado en animales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad para la reproducción llevados a cabo con ganirelix a dosis de 0,1 a 10 microgramos/kg/día por vía subcutánea en rata y 0,1 a 50 microgramos/kg/día por vía subcutánea en conejos mostraron un aumento de la incidencia de resorción de la camada en los grupos de dosis más alta. No se observaron efectos teratogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético;

Manitol;

Agua para preparaciones 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.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar

Conservar en el embalaje 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. (Ver sección 4.4).

Orgalutran se presenta en cajas con 1 ó 5 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inspeccionar la jeringa antes de usar. La jeringa sólo debe usarse si la solución es transparente y sin partículas y el envase no está dañado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/130/001, 1 jeringa precargada
EU/1/00/130/002, 5 jeringas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 / mayo / 2000
Fecha de la última renovación: 17 / mayo / 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19/09/2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

PRECIOS AUTORIZADOS ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml – 1 JERINGA PR. P.V.L. 30,92 €, P.V.P. 46,41 €, P.V.P. -IVA: 48,27 €. ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml – 5 JERINGAS PR. P.V.L. 138,01 €. P.V.P. 183,92€, P.V.P. -IVA: 191,28 €.

CON RECETA MÉDICA DE TIPO DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO. EN EL SISTEMA PÚBLICO SE FINANCI A TRAVÉS DE LA FARMACIA HOSPITALARIA. EN EL SECTOR PRIVADO DISPONIBLE CON RECETA EN OFICINA DE FARMACIA.