

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ****ORGALUTRAN® (ОРГАЛУТРАН)**

0,25 mg/0,5 ml разтвор за инжекционно приложение

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ.**

Оргалутран съдържа синтетичния декапептид ganirelix (INN), който притежава силно антагонистично действие спрямо естествено произвеждания в организма гонадотропинрилизинг хормон (GnRH). Аминокиселините на места 1,2,3,6,8 и 10 на естествения GnRH декапептид са заместени, в резултат на което е получена молекула [N-Ac-D-Nal(2)<sup>1</sup>, D-pClPhe<sup>2</sup>, D-Pal(3)<sup>3</sup>, D-hArg(Et2)<sup>6</sup>, L-hArg(Et2)<sup>8</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-GnRH с молекулна маса от 1570.4.

Всяка предварително напълнена спринцовка Оргалутран съдържа активното вещество Ganirelix, 0,25 mg в 0,5ml воден разтвор.

За помощни вещества виж т. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор.

Водният разтвор, който се съдържа в спринцовката е безцветен и прозрачен.

**4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ****4.1 Терапевтични индикации.**

Предпазване от преждевременно достигане пиково плазмено ниво на лутеинизиращия хормон (LH) при жени, при които се провежда контролирана овариална хиперстимулация (COH) в рамките на програмите за асистирана репродукция (ART).

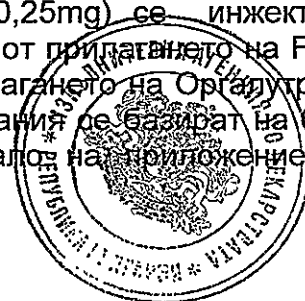
По време на клиничните изпитанията, Оргалутран® е прилаган с рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон (FSH).

**4.2 Дозировка и метод на приложение.**

Лечението с Оргалутран® може да бъде проведено само под контрола на лекар – специалист по лечение на безплодие.

**Дозировка**

Оргалутран® се прилага за предотвратяване на преждевременното достигане на пиково плазмено ниво на LH при пациентки, при които се провежда контролирана овариална хиперстимулация (KOC). KOC с FSH може да започне на ден 2-3 от започване на мензиса. Оргалутран® (0,25mg) се инжектира подкожно един път дневно, като се започне на 6-ия ден от прилагането на FSH. Ако не се отчита фоликуларен растеж началото на прилагането на Оргалутран® може да започне по-късно, макар че клиничните проучвания се базират на 6-ия ден от началото на приложение на FSH, като начало на приложение на



Оргалутран®. Прилагането на Оргалутран и FSH трябва да става приблизително по едно време, но препаратите не трябва да се смесват, а инжектирането им не трябва да става в едно и също място.

Дозирането на FSH трябва да се базира предимно на броя и растежа на фоликулите, и по-малко на нивата на циркулиращия естрадиол. (виж. Раздел 5.1 Фармакодинамични свойства). Ежедневното приложение на Оргалутран трябва да продължи до установяване наличието на достатъчно фоликули с адекватна големина. Крайното узряване на фоликулите се индуцира посредством прилагането на човешки хорионален гонадотропин (hCG). Поради периода на полуживот на ганиреликс, времето между две поредни инжекции с Оргалутран, както и между прилагането на последната доза Оргалутран и hCG не трябва да превишава 30 часа. В противен случай може да възникне преждевременно достигане на пиково плазмено ниво на LH. Затова ако Оргалутран се прилага сутрин лечението с него трябва да продължи през целия период на прилагане на гонадотропин, включително и през деня, когато се стимулира овулацията. Когато Оргалутран се прилага следобед, последната инжекция с препарата трябва да бъде направена в следобедна предхождащ деня, в който се стимулира овулацията.

Данните сочат, че Оргалутран е ефективен и безопасен при за пациентки, които са подложени на няколко цикъла на лечение. Не са направени проучвания за прилагането на Оргалутран при нужда от поддържане на лутеалната фаза. При направените клинични проучвания, поддръжката на лутеалната фаза е била осъществявана, спрямо приетата в съответните центрове практика.

Относно бъбречни или чернодробни увреждания: Няма опит с приложението на Orgalutran при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Затова препоръчителна доза не може да бъде определена (виж т.4.3 Противопоказания)

#### *Метод на приложение*

Оргалутран трябва да се прилага подкожно, за предпочитане в бедрото. Мястото на инжектиране трябва да е различно с цел предотвратяване на липоатрофия. Пациентката или нейният партньор могат сами да инжектират Оргалутран, при условие че са съответно инструктирани, и имат достъп до специалист.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Свръхчувствителност към гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH) или друг GnRH аналог
- Умерено или тежко увреждане на чернодробната и бъбречната функции
- Бременност и кърмене

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.**



Необходимо е специално внимание при жени с признаци или симптоми на активно алергично състояние. Поради липса на клиничен опит, Orgalutran не се препоръчва при жени с тежка алергия.

По време или след провеждането на овариална стимулация може да възникне Синдрома на овариална хиперстимулация (СОХС). Риска от СОХС е обичаен при стимулация с гонадотропини. Лечението на синдрома е симптоматично, т.е. покой, венозна инфузия на разтвори с електролити или колоиди и хепарин.

Честотата на вродени малформации след асистирана репродукция може да бъде по-висока отколкото след спонтанно зачеване. Счита се, че това е резултат от различия в особеностите на родителите (възраст на майката, характеристики на спермата), както и с увеличаване случаите на многоплодна бременност.

Ефективността и безопасността на Оргалутран при жени с тегло под 50 kg или повече от 90 kg не са изследвани (Вижте и раздел 5.1 Фармакодинамични свойства и Раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други видове взаимодействия**

Взаимодействието на Оргалутран с други лекарствени продукти не е проучено.

Не може да се изключи евентуално взаимодействие с широко-употребявани медикаменти като хистамин-освобождаващи лекарствени продукти.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма данни за употреба на Оргалутран по време на бременност (Виж също и т.4.4, Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). При животни, прилагането на ганиреликс по време на имплантирането води до резорбция на зародиша (виж т.5.3 Пред-клинични данни за безопасност). Значимостта на тези данни за човека не е известна.

Не е известно дали ганиреликс се екскретира с кърмата.

Употребата на Оргалутран по време на бременност и кърмене е противопоказана (Вижте раздел 4.3 Противопоказания).

#### **4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефекта на Оргалутран върху способността за шофиране и работа с машини не е изследван.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**



Прилагането на Оргалутран може да причини кожно дразнене локално в мястото на инжектиране (предимно изразено със зачервяване, с или без оток). По време на клиничните проучвания се установи, че в 12% от случаите на лечение с Оргалутран се регистрира, по данни от пациентки, поне една умерена или тежка локална кожна реакция в рамките на цикъла на лечение, и съответно в 25% при пациенти, лекувани с подкожно приложен GnRH агонист. В случай на поява на кожна реакция, тя най-често отшумява след 4 часа. Всички неблагоприятни реакции при Оргалутран са нечести (<1%). Инцидентите според клинични опити са: гадене (0,5%), главоболие (0,4%) и физическо неразположение (0,3%).

Много рядко случаи на свръхчувствителни реакции включващи различни симптоми като обрив, подуване на лицето и диспнея са съобщени от пациентки прилагали Оргалутран с FSH.

При една пациентка се съобщава за обостряне на съществуваща екзема след първото приложение на Оргалутран.

Други нежелани реакции, за които се съобщава се проявяват при контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция, значителна болка в областта на таза, коремно подуване, СОХС (Виж също раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба на тази КХП) ектопична бременност и спонтанен аборт.

#### 4.9 Предозиране

Предозирането на Оргалутран може да доведе до удължаване на времето на неговото действие. В случай на предозиране, употребата му трябва (временно) да бъде преустановена.

Няма данни за острата токсичност при хора. Клиничните проучвания при подкожно приложение на еднократни дози Оргалутран до 12 mg не показаха данни за нежелани системни ефекти. Проучванията за острата токсичност при плъхове и маймуни, показаха че неспецифични симптоми на интоксикация като хипотензия и брадикардия се появяват само след венозно приложение на ганиреликс в доза над 1 mg/kg или съответно 3 mg/kg.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: анти-гонадотропин-рилизинг хормон АТС код: H01CC01

Оргалутран представлява GnRH антагонист, който регулира действието на хипоталамо-хипофизарно-гонадалната ос посредством конкурентно свързване с GnRH рецепторите в хипофизната жлеза. В резултат на това възниква бързо, дълбоко и обратимо подтискане на продукцията на ендогенните гонадотропини, без първоначална стимулация която се индуцира от GnRH агонистите. След прилагането на неколkokратни дози от 0,25mg Оргалутран на пациентки серумните концентрации на LH,FSH и E<sub>2</sub> съответно се повишиха максимално до 74%, 32% и 25% на 4, 16 и 16, час след инжектирането. Серумните нива на хормоните се възстановиха на изходните нива за два дни след последната инжекция.



При пациентките, на които е било приложено лечение за контролирана овариална стимулация, средната продължителност на лечението с Оргалутран бе 5 дни. По време на лечението с Оргалутран средната честота на случаите с повишение на LH ( $>10\text{IU/l}$ ) със съответно повишение на нивата на прогестерона ( $>1\text{ng/ml}$ ) бе 1,2%, а при лечението с GnRH агонист – 0,8%. При жени с по-голямо тегло (над 80 kg) се установи тенденция към по-висока честота на случаите с повишение на LH и прогестерона, но без да се регистрира ефект върху изхода на лечението. Поради малкия брой на пациентите, участвали в проучванията досега, вероятността за такъв ефект не трябва да се изключва. Възникване на ранни повишения на LH преди започване на лечение с Оргалутран на шестия ден от началото на стимулацията, възниква предимно при "high responders", но не оказва клиничен ефект. При тези пациенти отделянето на LH се подтиска много бързо след прилагането на първата доза Оргалутран.

При провеждането на контролирани проучвания с Оргалутран, с приложение на дълъг протокол с GnRH агонист за сравнение, лечението с препарата Оргалутран доведе до по-бързо нарастване на фоликулите по време на първите дни на стимулация, но крайния брой на узрелите фоликули бе малко по-малък, а продукцията на естрадиол бе малко по-ниска. Тези отнасяния показват, че дозата на FSH трябва да се адаптира предимно спрямо броя и размера на растящите фоликули, а не толкова спрямо плазмените нива на естрадиола.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След еднократно подкожно инжектиране на 0,25mg, серумните нива на ганиреликса се увеличават бързо и достигат пикови стойности ( $C_{\text{max}}$ ) от около 15ng/ml за един до два часа ( $t_{\text{max}}$ ). Елиминационен полу-живот ( $t_{1/2}$ ) е приблизително 13 часа, а клирънс е около 2,4 l/h. Екскрецията се осъществява посредством фецеса (приблизително 75%) и урината (22%). Бионаличността на Оргалутран след подкожното му приложение е приблизително 91%.

Фармакокинетичните параметри след подкожно приложение на няколко дози Оргалутран (един път дневно) са сходни с параметрите установени, при еднократно подкожно приложение на една доза. След неколkokратно прилагане на доза от 0,25 mg дневно за 2 до 3 дни се достигат постоянни плазмени нива от около 0,6 ng/ml.

Фармакокинетичният анализ показва наличие на обратна зависимост между телесното тегло и концентрациите на Оргалутран.

Метаболитен профил:

Главния циркулиращ в плазмата компонент е ганиреликс. Той е и основното вещество, установено в урината. Във фецеса се съдържат само метаболити. Метаболитите са малки пептидни фрагменти, формирани в резултат на ензимна хидролиза на ганиреликса на точно определени места. Метаболитния профил на ганиреликса при хората е подобен на метаболитния профил при животни.

## 5.3 Пред-клинични данни за безопасност.

Според предклиничните данни не се очаква повишен риск при приложение върху хора, въз основа на фармакологичния профил на безопасност, токсичността при многократно приложение и генотоксичността.



Проучванията върху репродуктивността направени при приложението на ганиреликс при плъхове - в дози от 0,1 до 10 µg/kg дневно, приложени подкожно; и при зайци – в дози от 0,1 до 50 µg/kg дневно приложени подкожно, показваха, че при групите с най-висока приложена доза се наблюдава повишена резорбция на ембриони.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Acetic acid, manitol, и вода за инжекции. За оптимизиране на pH може да бъде прибавен sodium hydroxide и acetic acid.

### **6.2 Несъвместимости**

Поради липса на проучвания по отношение на несъвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарства.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални изисквания за съхранение**

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната си опаковка, за да се предпази от действието на светлината.

### **6.5 Естество и състав на опаковката**

Оргалутран е под формата на стерилен, готов за употреба воден разтвор. Предлага се в предварително напълнена спринцовка (силиконизирано стъкло Тип I), в количество 0,5ml, която е затворена с гумен ограничител. Всяка предварително напълнена спринцовка има фиксирана игла, която е защитена посредством предпазител от естествена гума.

Лекарственият продукт се предлага в картонени кутии, в които е опакована 1 или 5 предварително напълнени спринцовки.

Възможно е да не се предлагат всички разновидности опаковки.

### **6.6 Инструкции за употреба , транспортиране и изхвърляне.**

Внимателно огледайте спринцовката преди употреба. Използвайте само предварително-напълнени спринцовки със ненарушена цялост, в които се съдържа прозрачен разтвор, без наличие на неразтворени частици. Неупотребеното количество от продукта, както и непотребените консумативи трябва да се изхвърлят съгласно правилата за изхвърляне на подобни продукти.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

NV ORGANON, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/130/001, 1 предварително напълнена спринцовка  
EU/1/00/130/002, 5 предварително напълнени спринцовки

**9. ДАТА НА ПЪРВОНАЧАЛНО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ**

12 Декември 2000

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Март 2006

