

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

### ORGALUTRAN®

**Ganirelix 0,25 mg / 0,5 ml**

Solución inyectable - Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

### COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene: **Ganirelix 0,25 mg** en 0,5ml de solución acuosa. Excipientes: Manitol 23,5 mg; Ácido acético glacial 0,1 mg; Hidróxido de sodio 1N c.s.p pH 5; Ácido acético 5% v/v c.s.p pH 5; Agua para inyectables c.s.p 0,5 ml.

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)<sup>1</sup>, pCIPhe<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, con un peso molecular de 1570,4.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por inyección, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

### FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, Antagonistas de la Hormona Liberadora de gonadotropinas, código ATC H01 CC01.

### INDICACIONES

ORGALUTRAN está indicado para la prevención de picos prematuros de hormona luteinizante (LH) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para técnicas de reproducción asistida (TRA).

En los ensayos clínicos se utilizó con hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante o con corifolitropina alfa, un estimulante folicular sostenido.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción

ORGALUTRAN es un antagonista de la GnRH, que modula el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal por unión competitiva a los receptores de la GnRH de la glándula hipófisis. En consecuencia, se produce una supresión reversible, profunda 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 E<sub>2</sub> 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 el intervalo de dos días después de la última inyección.

##### Efectos farmacodinámicos

En pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada, la duración promedio del tratamiento con ORGALUTRAN fue 5 días. Durante el tratamiento con ORGALUTRAN, la incidencia promedio 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.

##### Eficacia clínica y seguridad

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.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples de ORGALUTRAN por vía subcutánea (una inyección diaria) fueron similares a los calculados tras una dosis única por vía subcutánea. Después de administrar repetidamente 0,25 mg/día se alcanzan los niveles de estado de equilibrio 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.

#### Absorción

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 biodisponibilidad de ORGALUTRAN tras administración subcutánea es aproximadamente 91%.

#### Biotransformación

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.

#### Eliminación

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 13 horas y el aclaramiento es de aproximadamente 2,4 l/h. La excreción tiene lugar por vía fecal (aproximadamente 75%) y urinaria (aproximadamente 22%).

### **Datos preclínicos de seguridad:**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida y genotoxicidad.

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

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Posología**

ORGALUTRAN se utiliza para prevenir picos prematuros de LH en pacientes 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 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 "Propiedades Farmacodinámicas").

Se debe continuar con el tratamiento diario con ORGALUTRAN hasta que se evidencien 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 vida media de Ganirelix, el tiempo transcurrido entre dos inyecciones de ORGALUTRAN, así como 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, si la inyección de ORGALUTRAN es por la mañana, el tratamiento con ORGALUTRAN debe mantenerse durante todo el periodo 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 pacientes 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 debe ser administrado de acuerdo con la práctica del centro médico de reproducción.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No hay experiencia con ORGALUTRAN en sujetos con insuficiencia 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 moderada o grave (ver sección Contraindicaciones).

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Población pediátrica*

El uso de ORGALUTRAN en la población pediátrica no es relevante.

#### **Forma de administración**

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- 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.

#### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE EMPLEO**

##### Reacciones de hipersensibilidad

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 (tanto generalizadas como locales) con ORGALUTRAN, incluso tras la primera dosis, durante la vigilancia tras la comercialización. Estas reacciones han incluido anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico), angioedema y urticaria (ver sección Eventos adversos). Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, el tratamiento con ORGALUTRAN se debe interrumpir y administrar el tratamiento adecuado. En ausencia de experiencia clínica, no se aconseja el tratamiento con ORGALUTRAN en mujeres con situaciones de alergia graves.

##### Alergia al látex

El acondicionamiento de este medicamento contiene látex de goma natural que puede causar reacciones alérgicas.

##### Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

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.

##### Embarazo ectópico

Debido a que con frecuencia las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a FIV, tienen anomalías de las trompas de Falopio, la incidencia de embarazos ectópicos podría aumentar. Por lo tanto, es importante la confirmación temprana de embarazo intrauterino mediante ecografía.

##### Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de Tecnologías de Reproducción Asistida (ART) puede ser ligeramente más elevado que después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente más elevada está relacionada con diferencias en las características de los progenitores (por ej. edad de la madre, características del semen) y con una mayor incidencia de gestaciones múltiples.

En los estudios clínicos que evaluaron más de 1000 neonatos se demostró que la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos después del tratamiento de HOC con ORGALUTRAN es comparable a la informada después del tratamiento de HOC utilizando un agonista de la GnRH.

#### Mujeres que pesan menos de 50 kg o más de 90 kg

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORGALUTRAN en mujeres que pesan menos de 50 kg a más de 90 kg. Ver sección Propiedades Farmacocinéticas y Propiedades Farmacodinámicas.

#### **Interacción con otros productos medicinales 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.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

#### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

##### Embarazo

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

En animales, la exposición a Ganirelix en el periodo de la implantación causa resorción de las crías (ver "Datos Preclínicos sobre Seguridad").

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 "Contraindicaciones").

##### Fertilidad

Ganirelix se utiliza en el tratamiento de mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida.

Ganirelix se administra para prevenir picos prematuros de LH que de lo contrario podrían ocurrir en estas mujeres durante la estimulación ovárica. Ver sección Posología y forma de administración.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS**

No se han estudiado los efectos de ORGALUTRAN sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

La siguiente tabla 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.

##### Tabla de reacciones adversas

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.

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, tumefacción facial, disnea, anafilaxis (incluyendo shock anafiláctico), angioedema y urticaria) <sup>1</sup> Empeoramiento de un eczema preexistente <sup>2</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuentes	Nauseas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Reacción cutánea localizada en el lugar de inyección (principalmente enrojecimiento, con o sin hinchazón) <sup>3</sup>
	Poco frecuentes	Malestar general

<sup>1</sup> Se han notificado casos, incluso tras la primera dosis, en pacientes tratadas con ORGALUTRAN.

<sup>2</sup> Notificado un caso tras la primera dosis de ORGALUTRAN.

<sup>3</sup> 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 notificada 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.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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 Precauciones y advertencias especiales de empleo), embarazo ectópico y aborto espontáneo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### **SOBREDOSIFICACION**

La sobredosificación en humanos puede causar una prolongación de la acción.

En caso de sobredosificación, el tratamiento con ORGALUTRAN deberá suspenderse (temporalmente).

No se dispone de datos de toxicidad aguda de ORGALUTRAN en humanos. Estudios clínicos con la administración de ORGALUTRAN por vía subcutánea a dosis únicas de hasta 12 mg no mostraron efectos adversos sistémicos. En estudios de toxicidad aguda en ratas y en monos solo 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.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar hasta 30°C. Guardar en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 1 jeringa prellenada con 0,5 ml. Cada jeringa precargada lleva una aguja protegida con un protector de goma natural seca/látex, que está en contacto con la aguja.

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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.393.

Fabricado por: **Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG**. Schützenstrasse 99/101, Ravensburg, Alemania.

INDUSTRIA ALEMANA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Oct/2019

