

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)¹, pCIPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, con un peso molecular de 1570,4.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio".

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: H01CC01.

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 estudios clínicos se utilizó ORGALUTRAN junto con hormona foliculoestimulante (FSH) humana 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 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.

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 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.

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) 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 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.

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 del 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 eliminación tiene lugar por vía fecal (aproximadamente 75%) y urinaria (aproximadamente 22%).

Datos preclínicos sobre 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 conejos mostraron un aumento de la incidencia de resorción de la camada en los grupos de dosis más alta. No se observaron efectos teratogénicos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

ORGALUTRAN se administra 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 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 vida media 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 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 de acuerdo con la práctica del centro o según el protocolo clínico.

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 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 acudir al consejo de un experto.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones de hipersensibilidad

Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas 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 Reacciones



Adversas). 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 alergia grave.

Alergia al látex

El protector de la aguja contiene goma natural seca/látex que puede causar reacciones alérgicas al estar en contacto con la aguja.

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

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.

Malformaciones congénitas

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 (por 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.

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 secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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 medicamento no debe mezclarse con otros.

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 período de la implantación causa resorción de los fetos (ver sección 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 sección Contraindicaciones).

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 Posología y forma de administración.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

No se han realizado estudios acerca de los efectos 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 corifoliotropina 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.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, tumefacción facial, disnea, anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico), angioedema y urticaria) ¹ Empeoramiento de un eczema preexistente ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuentes	Náuseas
<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) ³
	Poco frecuentes	Malestar general

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

² Notificado un caso tras la primera dosis de ORGALUTRAN.

³ 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 sección Advertencias y precauciones 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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).

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. No congelar. Proteger de la luz.

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

Envases 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 97 y 99/101, D-88212, 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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Dic/2020

EMA/H/C/000274/IB/0045 – Abr-20



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.