

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 0,25 mg di ganirelix in 0,5 mL di soluzione acquosa. Il principio attivo ganirelix (INN) è un decapeptide sintetico ad elevata attività antagonista verso l'ormone naturale di rilascio della gonadotropina (GnRH). Gli aminoacidi nelle posizioni 1, 2, 3, 6, 8 e 10 del decapeptide naturale GnRH sono stati sostituiti in modo da ottenere [N-Ac-D-Nal(2)<sup>1</sup>, D-pClPhe<sup>2</sup>, D-Pal(3)<sup>3</sup>, D-hArg(Et<sub>2</sub>)<sup>6</sup>, L-hArg(Et<sub>2</sub>)<sup>8</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-GnRH, avente peso molecolare di 1.570,4.

### Eccipiente con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè è praticamente "senza sodio".

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida ed incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Orgalutran è indicato per la prevenzione del picco precoce di ormone luteinizzante (LH) in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (COH) nelle tecniche di riproduzione assistita (ART).

Negli studi clinici Orgalutran è stato impiegato con ormone follicolo-stimolante (FSH) umano ricombinante o corifollitropina alfa, ad azione follicolo stimolante sostenuta.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Orgalutran deve essere prescritto esclusivamente da uno specialista esperto nel trattamento della infertilità.

#### Posologia

Orgalutran è impiegato per prevenire il picco precoce di LH nelle donne sottoposte a COH. L'iperstimolazione ovarica controllata con FSH o corifollitropina alfa può iniziare al giorno 2 o 3 del ciclo. Orgalutran (0,25 mg) deve essere somministrato per iniezione sottocutanea una volta al giorno cominciando il giorno 5 o 6 della somministrazione di FSH o al giorno 5 o 6 successivo alla somministrazione di corifollitropina alfa. Il giorno in cui iniziare Orgalutran è in funzione della risposta ovarica, cioè in funzione del numero e della dimensione dei follicoli in crescita e/o della quantità di estradiolo circolante. In assenza di crescita follicolare, l'inizio del trattamento con Orgalutran può essere posticipato, benché l'esperienza clinica sia basata sull'inizio del trattamento con Orgalutran al giorno 5 o 6 di stimolazione.

Orgalutran ed FSH devono essere somministrati all'incirca nello stesso momento. Tuttavia i due preparati non devono essere miscelati e le iniezioni devono essere praticate in siti diversi.

L'aggiustamento della dose di FSH deve basarsi su numero e dimensioni dei follicoli in crescita, piuttosto che sulla quantità di estradiolo in circolo (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento giornaliero con Orgalutran deve essere continuato sino al giorno in cui si evidenzia un numero sufficiente di follicoli di dimensioni adeguate. La maturazione finale dei follicoli può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

#### *Tempistica dell'ultima iniezione*

Considerata l'emivita del ganirelix, l'intervallo tra due iniezioni di Orgalutran e tra l'ultima iniezione di Orgalutran e quella di hCG non deve superare le 30 ore, altrimenti può verificarsi un precoce picco di LH. Pertanto, quando si somministra Orgalutran al mattino, il trattamento con Orgalutran deve essere continuato durante tutto il periodo di trattamento con la gonadotropina, compreso il giorno dell'induzione dell'ovulazione. Quando si somministra Orgalutran al pomeriggio, l'ultima iniezione di Orgalutran deve essere somministrata il pomeriggio precedente il giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Orgalutran ha mostrato di essere sicuro ed efficace nelle donne sottoposte a cicli di trattamento multipli.

La necessità di supporto della fase luteale durante cicli di trattamento con Orgalutran non è stata studiata. Negli studi clinici, il supporto della fase luteale è stato effettuato in base alla pratica medica del centro di studio o in accordo al protocollo clinico.

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Non vi è esperienza sull'impiego di Orgalutran in soggetti con insufficienza renale, poiché sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'uso di Orgalutran è controindicato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

##### *Insufficienza epatica*

Non vi è esperienza sull'impiego di Orgalutran in soggetti con insufficienza epatica, poiché sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'uso di Orgalutran è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

##### *Popolazione pediatrica*

Non vi è un uso indicato di Orgalutran nella popolazione pediatrica.

#### Metodo di somministrazione

Orgalutran deve essere somministrato per via sottocutanea, preferibilmente nella coscia. Il sito di iniezione deve essere variato, per prevenire la lipoatrofia. Le iniezioni sottocutanee di Orgalutran possono essere praticate dalla paziente stessa o da altra persona purché adeguatamente addestrate e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità all'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) o ad ogni altro analogo del GnRH.
- Compromissione della funzione renale o epatica moderata o grave.
- Gravidanza o allattamento.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne con segni e sintomi di condizioni allergiche in atto. Casi di reazioni di ipersensibilità (sia generalizzate che locali) sono stati riportati con Orgalutran,

già con la prima dose, durante la sorveglianza post-marketing. Questi eventi comprendono anafilassi (compreso shock anafilattico), angioedema e orticaria. (Vedere paragrafo 4.8.) Se si sospetta una reazione di ipersensibilità, Orgalutran deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. In mancanza di esperienza clinica, il trattamento con Orgalutran non è raccomandato in donne con condizioni allergiche gravi.

#### Allergia al lattice

Il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago e può causare reazioni allergiche (vedere paragrafo 6.5).

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Durante o dopo stimolazione ovarica può manifestarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). L'OHSS deve essere considerata rischio intrinseco della stimolazione con gonadotropina. Il trattamento della OHSS deve essere sintomatico, ad es. riposo, infusione endovenosa di soluzioni elettrolitiche o colloidali ed eparina.

#### Gravidanza ectopica

Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare alla fecondazione *in vitro* (IVF), presentano spesso anomalie delle tube, l'incidenza di gravidanze ectopiche può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.

#### Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite dopo l'applicazione di tecniche di riproduzione assistita (ART) può essere più elevata di quella dopo concepimento spontaneo. Si pensa che ciò sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e ad una aumentata incidenza di gravidanze multiple. Negli studi clinici condotti sono stati valutati oltre 1.000 neonati ed è stato dimostrato che l'incidenza di malformazioni congenite nei bambini nati dopo trattamento per l'iperstimolazione ovarica controllata utilizzando Orgalutran è paragonabile a quella riportata con l'utilizzo di un agonista GnRH.

#### Donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg

La sicurezza e l'efficacia di Orgalutran non sono state stabilite in donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg (vedere anche paragrafi 5.1 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La possibilità di interazioni con medicinali di impiego comune, compresi i medicinali che liberano istamina, non può essere esclusa.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del ganirelix in donne in gravidanza.

Negli animali, l'esposizione al ganirelix al momento dell'impianto ha determinato il riassorbimento dei feti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi dati per la specie umana è sconosciuta.

#### Allattamento

Non è noto se il ganirelix venga escreto nel latte materno.

L'impiego di Orgalutran è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

## Fertilità

Ganirelix è usato nel trattamento delle donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita. Ganirelix è utilizzato per prevenire i picchi precoci di LH che altrimenti possono verificarsi in queste donne durante la stimolazione ovarica.

Per la posologia e modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La tabella sottostante mostra tutte le reazioni avverse nelle donne trattate con Orgalutran negli studi clinici usando il recombinant FSH (recFSH) per la stimolazione ovarica. Sono attese reazioni avverse simili con Orgalutran usando la corifollitropina alfa per la stimolazione ovarica.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA; molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). La frequenza delle reazioni di ipersensibilità (molto raro,  $< 1/10.000$ ) è stata dedotta dai dati di sorveglianza successivi alla commercializzazione.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità (compresi eruzione cutanea, gonfiore della faccia, dispnea, anafilassi (compreso shock anafilattico), angioedema e orticaria) <sup>1</sup> Peggioramento di un eczema <sup>2</sup> pre-esistente
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non comune	Mal di testa
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non comune	Nausea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazione cutanea locale nel sito di iniezione (soprattutto arrossamento, con o senza edema) <sup>3</sup>
	Non comune	Malessere

<sup>1</sup> Tra le pazienti trattate con Orgalutran sono stati riportati casi, già con la prima dose.

<sup>2</sup> Riportato in un soggetto dopo la prima dose di Orgalutran.

<sup>3</sup> Negli studi clinici, un'ora dopo l'iniezione, l'incidenza di reazione cutanea locale moderata o grave, almeno una volta per ciclo di trattamento, come riportato dalle pazienti, è stata del 12 % nelle pazienti trattate con Orgalutran e del 25 % in quelle trattate con un agonista del GnRH per via sottocutanea. Le reazioni locali scompaiono di norma entro 4 ore dopo la somministrazione.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Altre reazioni avverse segnalate quali, in particolare dolore pelvico, distensione dell'addome, OHSS (vedere anche paragrafo 4.4.), gravidanza ectopica e aborto spontaneo sono correlate al trattamento di iperstimolazione ovarica controllata per l'ART.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio nella specie umana può provocare prolungamento della durata di azione. Non sono disponibili dati di tossicità acuta di Orgalutran nella specie umana. Studi clinici con somministrazione sottocutanea di Orgalutran a dosi singole fino a 12 mg non hanno mostrato reazioni avverse sistemiche. Sintomi di tossicità non specifici quali ipotensione e bradicardia sono stati osservati in studi di tossicità acuta su ratti e scimmie solo dopo somministrazione endovenosa di ganirelix, a dosi superiori, rispettivamente, a 1 e 3 mg/kg. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Orgalutran deve essere (momentaneamente) interrotto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, codice ATC: H01CC01.

##### Meccanismo d'azione

Orgalutran è un antagonista del GnRH, che modula l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico, mediante legame competitivo con i recettori del GnRH nella ghiandola ipofisaria. Di conseguenza si verifica una rapida, intensa soppressione reversibile del rilascio di gonadotropine endogene, senza l'iniziale stimolazione osservata con gli agonisti del GnRH. Dopo somministrazione di dosi multiple di 0,25 mg di Orgalutran a volontarie femmine, i livelli sierici di LH, FSH e E<sub>2</sub> sono diminuiti fino ad un massimo del 74 %, 32 % e 25 %, rispettivamente a 4, 16 e 16 ore dalla somministrazione. I livelli sierici ormonali sono tornati ai valori pre-trattamento entro due giorni dopo l'ultima iniezione.

##### Effetti farmacodinamici

In pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata, la durata media del trattamento con Orgalutran è stata di 5 giorni. Durante il trattamento con Orgalutran, l'incidenza media degli innalzamenti di LH (> 10 UI/L) con concomitante innalzamento di progesterone (> 1 ng/mL) è stata del 0,3 - 1,2 % rispetto allo 0,8 %, durante il trattamento con agonista del GnRH. In donne con peso corporeo più elevato (> 80 kg), vi è stata tendenza ad un incremento dell'incidenza di innalzamento di LH e progesterone, ma non è stato osservato alcun effetto sull'esito clinico. Tuttavia, sulla base dell'esiguo numero di pazienti trattate finora, non si può escludere un qualche effetto. In caso di elevata risposta ovarica, sia come risultato di un'elevata esposizione alle gonadotropine nella fase follicolare iniziale o come risultato di un'elevata risposta ovarica, l'innalzamento prematuro di LH può avvenire prima del giorno 6 di stimolazione. L'inizio del trattamento con Orgalutran al giorno 5 può prevenire questi innalzamenti prematuri di LH senza compromettere i risultati clinici.

##### Efficacia e sicurezza clinica

In studi controllati condotti con Orgalutran con FSH, usando un protocollo di trattamento lungo con un agonista del GnRH come riferimento, il trattamento con Orgalutran ha determinato una crescita follicolare più rapida durante i primi giorni di stimolazione, ma la coorte finale di follicoli in maturazione è risultata lievemente ridotta ed ha prodotto in media una quantità minore di estradiolo. Questo diverso comportamento di crescita follicolare richiede che gli aggiustamenti posologici di FSH siano basati su numero e dimensione dei follicoli in maturazione, piuttosto che sulla quantità di estradiolo in circolo. Studi comparativi simili con follitropina alfa usando sia un GnRH antagonista o un protocollo lungo con agonista non sono stati effettuati.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo dosi sottocutanee multiple di Orgalutran (un'iniezione al giorno) i parametri farmacocinetici sono simili a quelli misurati dopo una singola dose sottocutanea. Dopo dosi ripetute di 0,25 mg/die, livelli di steady-state di circa 0,6 ng/mL sono raggiunti in 2-3 giorni.

L'analisi della farmacocinetica indica un rapporto inversamente proporzionale tra peso corporeo e concentrazioni sieriche di Orgalutran.

### Assorbimento

Dopo singola somministrazione sottocutanea di 0,25 mg, i livelli sierici di ganirelix aumentano rapidamente e raggiungono il picco ( $C_{max}$ ) di circa 15 ng/mL entro 1-2 ore ( $t_{max}$ ). La biodisponibilità di Orgalutran dopo somministrazione sottocutanea è del 91 % circa.

### Biotrasformazione

Il più importante composto circolante nel plasma è il ganirelix. Ganirelix è anche il principale composto trovato nelle urine, mentre nelle feci sono presenti solo metaboliti. I metaboliti sono piccoli frammenti peptidici formati, per idrolisi enzimatica, dal ganirelix, in siti limitati. Il profilo dei metaboliti di Orgalutran nella specie umana è simile a quello riscontrato negli animali.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 13 ore e la clearance di circa 2,4 L/h. L'escrezione avviene attraverso le feci (circa il 75 %) e le urine (circa il 22 %).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Studi sulla riproduzione condotti con ganirelix a dosi comprese tra 0,1 e 10 µg/kg/die per via sottocutanea nel ratto e tra 0,1 e 50 µg/kg/die per via sottocutanea nel coniglio hanno mostrato un aumentato riassorbimento dei feti nei gruppi trattati con la dose più alta. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico;

Mannitolo;

Acqua per preparazioni iniettabili.

Il pH può essere aggiustato con sodio idrossido e acido acetico.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringhe preriempite a perdere (vetro tipo I siliconizzato), contenenti 0,5 mL di soluzione acquosa sterile, pronta per l'uso, chiuse con pistone in gomma che non contiene lattice. Ciascuna siringa preriempita è provvista di un ago **chiuso da un cappuccio dell'ago in gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago** (vedere paragrafo 4.4).

Disponibile in astucci da 1 o 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Controllare la siringa prima dell'uso. Usare solo siringhe contenenti soluzioni limpide, esenti da particelle e in confezionamento integro.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/130/001, 1 siringa preriempita  
EU/1/00/130/002, 5 siringhe preriempite

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 maggio 2000

Data del rinnovo più recente: 10 maggio 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

N.V. Organon,  
Kloosterstraat 6  
Postbus 20,  
5340 BH Oss,  
Paesi Bassi.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).