

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,25 mg ganirelix i 0,5 ml vandig oppløsning. Virkestoffet ganirelix (INN) er et syntetisk decapeptid med høy antagonistisk aktivitet mot det naturlig forekommende gonadotropin-frisettende hormon (GnRH). Aminosyrene i posisjon 1, 2, 3, 6, 8 og 10 på den naturlige GnRH decapeptiden er blitt substituert, noe som resulterer i N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pCIPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH med en molekylvekt på 1570,4.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, dvs. det er så godt som ”natriumfritt”.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Orgalutran er indisert for forebygging av prematur luteinisering hos kvinner som gjennomgår kontrollert ovarial hyperstimulering (COH) i forbindelse med assistert befruktning (ART).

I kliniske studier ble Orgalutran brukt sammen med rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (FSH) eller den langtidsvirkende follikkelstimulerende substansen korifollitropin alfa.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Orgalutran skal bare forskrives av spesialist som har erfaring i behandling av infertilitet.

Dosering

Orgalutran brukes for å forebygge premature LH-stigninger hos kvinner som gjennomgår COH. Kontrollert ovarial hyperstimulering med FSH eller korifollitropin alfa kan starte på menstruasjonens 2. eller 3. dag. Orgalutran (0,25 mg) skal injiseres subkutant en gang daglig, med start på dag 5 eller dag 6 av FSH-behandlingen eller på dag 5 eller 6 etter administrasjon av korifollitropin alfa. Start tidspunktet for Orgalutran er avhengig av ovarial respons, dvs. antallet og størrelsen på voksende follikler og/eller mengden sirkulerende østradiol. Start med Orgalutran kan utsettes ved fravær av follikkelvekst, skjønt klinisk erfaring er basert på å starte Orgalutran på dag 5 eller dag 6 av stimuleringen.

Orgalutran og FSH bør administreres omtrent samtidig. Imidlertid skal preparatene ikke blandes, og det skal benyttes forskjellige injeksjonssteder.

Dosejusteringer av FSH bør baseres på antallet og størrelsen av voksende follikler fremfor mengden av sirkulerende østradiol (se pkt.5.1).

Daglig behandling med Orgalutran skal fortsette til den dagen et tilstrekkelig antall follikler av adekvat størrelse er tilstede. Endelig modning av folliklene kan induseres ved å administrere humant choriongonadotropin (hCG).

Når man skal ta siste injeksjon

På grunn av halveringstiden for ganirelix bør ikke tiden mellom to injeksjoner med Orgalutran eller mellom den siste Orgalutran-injeksjonen og hCG-injeksjonen overskride 30 timer, fordi en prematur LH-stigning da kan forekomme. Når Orgalutran-injeksjonen settes om morgenen, skal derfor behandlingen med Orgalutran fortsette gjennom hele behandlingsperioden med gonadotropin inkludert den dagen ovulasjon induseres. Når Orgalutran-injeksjonen settes om ettermiddagen skal den siste Orgalutran-injeksjonen gis om ettermiddagen dagen før ovulasjon induseres.

Orgalutran har vist seg å være sikker og effektiv hos kvinner som gjennomgår flere behandlingscykler.

Behovet for lutealfasestøtte i cykler der man bruker Orgalutran har ikke vært undersøkt. I kliniske studier ble lutealfasestøtte gitt i henhold til studiesentrenes praksis eller i henhold til studieprotokollen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av Orgalutran hos personer med nedsatt nyrefunksjon, ettersom disse pasientene ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor er bruk av Orgalutran kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av Orgalutran hos personer med nedsatt leverfunksjon, ettersom disse pasientene ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor er bruk av Orgalutran kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Orgalutran i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Orgalutran skal settes subkutan, helst i låret. Injeksjonsstedet bør varieres for å unngå lipoatrofi. Pasienten eller hennes partner kan selv sette subkutane injeksjoner av Orgalutran under forutsetning av at de har fått adekvat trening og har tilgang til ekspertråd.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet ovenfor det gonadotropin-frisettende hormon (GnRH) eller noen annen GnRH-analog.
- Moderat eller alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
- Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Spesiell forsiktighet bør utvises hos kvinner med tegn og symptomer på aktive allergiske tilstander. Tilfeller av hypersensitivetsreaksjoner har vært rapportert under overvåking etter markedsføring, så tidlig som fra første dose (se pkt. 4.8). I fravær av klinisk erfaring, er det ikke tilrådelig å behandle kvinner med alvorlige allergiske tilstander med Orgalutran.

Lateksallergi

Dette legemidlets pakning inneholder naturgummilateks som kan forårsake allergiske reaksjoner (se pkt. 6.5).

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) kan forekomme under eller etter ovarial stimulering. OHSS må betraktes som en reell risiko ved gonadotropinstimulering. OHSS skal behandles symptomatisk, f.eks. med hvile, intravenøs infusjon med elektrolyttoppløsninger eller kolloider og heparin.

Ektopisk svangerskap

Fordi kvinner som gjennomgår assistert befruktning, og spesielt *in vitro*-fertilisering (IVF), ofte har abnormaliteter i egglederne, kan forekomsten av ektopiske graviditeter være økt. Det er derfor viktig med tidlig ultralydbekreftelse av intrauterin graviditet.

Medfødte misdannelser

Insidensen av medfødte misdannelser etter assisterte fertilitetsteknikker (ART) kan være høyere enn etter spontan konsepsjon. Dette kan skyldes forskjeller i karakteristika hos foreldrene (f.eks. morens alder, spermienes egenskaper) og en økt insidens av flerlinge graviditet. I kliniske studier der man har undersøkt mer enn 1000 nyfødte, er det vist at insidensen av medfødte misdannelser hos barn født etter COH behandling med bruk av Orgalutran er sammenlignbar med den som er rapportert etter COH behandling med bruk av en GnRH-agonist.

Kvinner som veier mindre enn 50 kg eller mer enn 90 kg

Orgalutrans sikkerhet og effekt er ikke stadfestet hos kvinner som veier mindre enn 50 kg eller mer enn 90 kg (se også pkt. 5.1 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Muligheten for interaksjoner med vanlig brukte legemidler, inkludert histaminfrisettende legemidler, kan ikke utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av ganirelix hos gravide kvinner. Hos dyr resulterer eksponering med ganirelix ved implantasjonstidspunktet i foster-resorpsjon (se pkt. 5.3). Det er ukjent om disse dataene er relevante for mennesker.

Amming

Det er ikke kjent om ganirelix utskilles i brystmelk.

Bruk av Orgalutran er kontraindisert under graviditet og amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ganirelix brukes i behandling av kvinner som gjennomgår kontrollert ovarial hyperstimulering ved medisinsk assisterte befruktning. Ganirelix brukes til å hindre LH-stigninger som ellers ville kunne forekomme under den ovariale stimuleringen.

For dosering og administrasjonsmåte, se pkt. 4.2.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tabellen under viser alle bivirkninger hos kvinner behandlet med Orgalutran i kliniske studier der rekombinant FSH ble brukt til ovarialstimulering. Bivirkningene med Orgalutran der korifollitropin alfa blir brukt til ovarialstimulering er forventet å være tilsvarende.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er klassifisert i henhold til MedRA organklassesystem og følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $> 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$). Frekvensen av hypersensitivitetsreaksjoner (svært sjeldne, $< 1/10\ 000$) er utledet fra bivirkningsovervåkning etter markedsføring.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Svært sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert forskjellige symptomer som utslett, hevelse i ansiktet og dyspné) ¹ Forverring av allerede eksisterende eksem ²
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Mindre vanlige	Hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Mindre vanlige	Kvalme
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige	Lokal hudreaksjon på injeksjonsstedet (hovedsakelig rødhet med eller uten hevelse) ³
	Mindre vanlige	Generell sykdomsfølelse

¹ Tilfeller har vært rapportert allerede fra den første dosen blant pasienter som har fått Orgalutran.

² Rapportert hos en pasient etter den første Orgalutran-dosen.

³ I kliniske studier og 1 time etter injeksjonen, var insidensen av minst en gang med moderat eller alvorlig lokal hudreaksjon per behandlingssyklus, rapportert av pasienter, 12 % hos pasienter behandlet med Orgalutran og 25 % hos pasienter behandlet subkutant med en GnRH-agonist. De lokale reaksjonene forsvinner vanligvis innen 4 timer etter injeksjonen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Andre rapporterte bivirkninger er relatert til den kontrollerte ovariale hyperstimuleringen i forbindelse med ART, særlig smerter i bekkenet, abdominal distensjon, OHSS (se også pkt. 4.4), ektopisk graviditet og spontanabort.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdose hos mennesker kan resultere i en forlengelse av virkningstiden. Det finnes ingen tilgjengelige data på akutt toksisitet av Orgalutran hos mennesker. Kliniske studier med subkutane injeksjoner av Orgalutran i enkeltdoser opptil 12 mg viste ingen systemiske bivirkninger. I akutte toksisitetsstudier på rotter og aper ble det observert uspesifikke toksiske symptomer kun etter intravenøs administrering av ganirelix i doser på over 1, respektive 3 mg/kg. Ved overdose skal Orgalutranbehandlingen (midlertidig) avbrytes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, anti-gonadotropinfrisettende hormoner, ATC-kode: H01 CC01.

Virkningsmekanisme

Orgalutran er en GnRH-antagonist som modulerer hypotalamus-hypofyse-gonadal-aksen ved kompetitiv binding til GnRH-reseptorer i hypofysen. Dette resulterer i en rask, kraftig og reversibel undertrykkelse av endogene gonadotropiner, uten den initiale stimulering som induseres av GnRH-agonister. Etter administrering av multiple doser 0,25 mg Orgalutran til friske, frivillige kvinner ble serumkonsentrasjonene av LH, FSH og E₂ maksimalt redusert med 74 %, 32 % og 25 % henholdsvis 4, 6 og 16 timer etter injeksjonen. Hormonnivåene i serum gikk tilbake til verdiene før behandlingen innen to dager etter den siste injeksjonen.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter som gjennomgår kontrollert stimulering av ovariene, var den mediane varighet av Orgalutran-behandlingen 5 dager. Under Orgalutran-behandling var den gjennomsnittlige insidensen av LH-stigninger (> 10 IE/l) med samtidig stigning i progesteron (> 1 ng/ml) 0,3 - 1,2 % sammenlignet med 0,8 % under behandling med GnRH-agonist. Det var en tendens til en økt insidens av LH- og progesteron-stigninger hos kvinner med høyere kroppsvekt (> 80 kg), men noen effekt på klinisk resultat ble ikke observert. Basert på det lave antall pasienter som er behandlet så langt kan imidlertid en slik effekt ikke utelukkes. Ved økt ovarial respons, enten som et resultat av en høy eksponering for gonadotropiner i tidlig follikkelfase eller som resultat av økt ovarial følsomhet, kan premature LH-stigninger forekomme tidligere enn dag 6 under stimuleringen. Oppstart av behandling med Orgalutran på dag 5 kan hindre disse premature LH-stigningene uten å kompromittere det kliniske resultatet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte studier med Orgalutran med FSH, der man bruker en lang protokoll med GnRH-agonist som referanse, resulterte behandlingen med Orgalutran-regimet i raskere follikkelvekst de første dagene med stimulering, men den endelige kohorten med voksende follikler var noe mindre og produserte gjennomsnittlig mindre østradiol. Dette endrede mønster i follikkelvekst fordrer at justeringer av FSH-dosen heller baseres på antall og størrelse av voksende follikler enn på mengden av sirkulerende østradiol. Tilsvarende sammenlignende studier med korifollitropin alfa der det enten blir brukt en GnRH antagonist eller en lang agonistprotokoll har ikke vært utført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametere etter flere subkutane doser med Orgalutran (injeksjon en gang daglig) var lik de man så etter en enkel subkutan dose. Etter gjentatt dosering av 0,25 mg/dag ble steady-state nivåer på ca. 0,6 ng/ml nådd innen 2 til 3 dager.

Farmakokinetiske analyser indikerer et omvendt forhold mellom kroppsvekt og serumkonsentrasjoner av Orgalutran.

Absorpsjon

Etter en enkel subkutan administrering på 0,25 mg, stiger plasmakonsentrasjonen av ganirelix raskt og når maksimumkonsentrasjon (C_{max}) på ca. 15 ng/ml innen 1 til 2 timer (t_{max}). Biotilgjengeligheten av Orgalutran etter subkutan administrering er ca. 91 %.

Biotransformasjon

Den viktigste sirkulerende komponent i plasma er ganirelix. Ganirelix er også den hovedkomponenten som gjenfinnes i urinen. Avføringen inneholder bare metabolitter. Metabolittene er små peptidfragmenter som dannes ved enzymatisk hydrolyse av ganirelix på avgrensede steder. Orgalutrans metabolitt-profil hos mennesker var lik den som ble funnet hos dyr.

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 13 timer og clearance er ca. 2.4 l/time. Utskillelse skjer via avføring (ca. 75 %) og urin (ca. 22 %).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avdekker ingen spesiell risiko for mennesker basert på sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og genotoksisitet.

Reproduksjonsstudier utført med ganirelix i doser på 0,1 til 10 µg/kg/dag subkutan på rotte og 0,1 til 50 µg/kg/dag subkutan på kanin viste økt foster-resorpsjon i de høyeste dosegruppene. Ingen teratogene effekter ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre;
Mannitol;
Vann til injeksjonsvæsker.
pH kan være justert med natriumhydroksid og eddiksyre.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte engangssprøyter (silikonbelagt glass av type I), som inneholder 0,5 ml steril vandig oppløsning, klar til bruk, lukket med et gummistempel som ikke inneholder naturgummilateks. På hver ferdigfylt sprøyte er festet en nål som er **innelukket i en nålebeskytter av naturgummilateks** (se pkt. 4.4).

Leveres i kartonger inneholdende 1 eller 5 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Undersøk sprøyten nøye før bruk. Bruk bare sprøyter med klare oppløsninger uten partikler og fra uskadde beholdere.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/130/001, 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/00/130/002, 5 ferdigfylte sprøyter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. mai 2000
Dato for siste fornyelse: 10. mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

29. juni 2018

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.