

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ORGALUTRAN SOLUCIÓN INYECTABLE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DIVISIÓN REGIONAL DE MEDICAMENTOS SUJETO A REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS ORIGINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<b>20 OCT. 2011</b>
N° Ref.: <u>MT 238163/10</u> N° Registro: <u>F-13107/08</u> Firma Profesional: _____

## 1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL

Orgalutran solución inyectable 0,25 mg/0,5 mL.

## 2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene 0,25 mg de ganirelix (INN) en 0,5 mL de solución acuosa. La sustancia activa ganirelix es un decapeptido sintético ganirelix (INN) con elevada actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) natural. Se sustituyeron los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6, 8 y 10 del decapeptido GnRH natural, lo cual dio como resultado [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 con un peso molecular de 1570,4. .

Para un listado completo de excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa clara e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

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 Orgalutran con hormona folículo-estimulante (FSH) recombinante.

## 4.2 Posología y método de administración

Orgalutran sólo deberá ser prescrito por un especialista experimentado en el tratamiento de la infertilidad.

*Posología*

Orgalutran se utiliza para prevenir picos prematuros de LH en pacientes sometidas a HOC. La hiperestimulación ovárica controlada con FSH se puede iniciar al segundo o tercer día de la menstruación. Orgalutran<sup>®</sup> (0,25 mg) debe inyectarse una vez al día por vía subcutánea iniciándose en general el sexto día de administración de FSH. Para aquellas pacientes que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

presenten peaks prematuros y elevados de LH, antes del día sexto de estimulación, se puede empezar el tratamiento con Orgalutran al quinto día de administración de FSH. En las pacientes con respuesta elevada, el aumento temprano de la LH se puede prevenir comenzando el tratamiento de Orgalutran a partir del día-5. El inicio de Orgalutran puede demorarse en ausencia de crecimiento folicular.

Orgalutran y la FSH deberán ser administrados aproximadamente a la misma hora. Sin embargo, los preparados no deberán ser mezclados y se deben utilizar sitios de inyección diferentes.

Los ajustes de la dosis de FSH deberán basarse en la cantidad y el tamaño de los folículos en crecimiento más que en la cantidad de estradiol circulante (ver Punto 5.1 Propiedades farmacodinámicas). El tratamiento diario con Orgalutran deberá continuar hasta el día en el que se observen suficientes folículos de tamaño adecuado. La maduración final de los folículos puede ser inducida mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Debido a la vida media del ganirelix, el tiempo entre dos inyecciones de Orgalutran, así como también el tiempo entre la última inyección de Orgalutran y la inyección de hCG no deberá exceder las 30 horas, ya que de lo contrario, se puede producir un aumento prematuro de la LH. Por lo tanto, cuando Orgalutran se inyecta por la mañana, el tratamiento con Orgalutran deberá continuar durante todo el período de tratamiento con gonadotropina incluyendo el día en que se induce la ovulación. Cuando Orgalutran se inyecta por la tarde, la última inyección de Orgalutran deberá ser administrada la tarde precedente al día de inducción de la ovulación.

Orgalutran® ha mostrado ser seguro y eficaz en pacientes sometidas a múltiples ciclos de tratamiento.

El soporte en la fase lútea se debe dar de acuerdo a la práctica del centro médico de reproducción.

### *Modo de administración*

Orgalutran deberá ser administrado por vía subcutánea, preferentemente en el muslo. El sitio de inyección deberá variar para prevenir una lipoatrofia. La paciente o su pareja pueden aplicar las inyecciones, siempre que hayan recibido las instrucciones adecuadas y tengan acceso al asesoramiento de un especialista.

### 4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o a cualquier otro análogo de la GnRH.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

- Insuficiencia renal o hepática moderada o severa.
- Embarazo o lactancia.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

Se deberá tener cuidado en mujeres con signos y síntomas de condiciones alérgicas activas. En ausencia de experiencia clínica, no se recomienda el tratamiento con Orgalutran en mujeres con condiciones alérgicas severas.

Durante la estimulación ovárica o después de la misma puede ocurrir síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). El SHO debe ser considerado un riesgo intrínseco de la estimulación con gonadotropina. El SHO deberá ser tratado sintomáticamente, por ej., con reposo, infusión intravenosa de soluciones de electrolitos o coloides y heparina.

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 mediante ecografía de embarazo intrauterino.

La incidencia de malformaciones congénitas después de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) puede ser ligeramente más elevada 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 después de la TRA. No existen indicios de que el uso de antagonistas de la GnRH durante el uso de TRA esté asociado con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. 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.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Orgalutran en mujeres que pesan menos de 50 kg ó más de 90 kg.

**4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

No se han investigado las interacciones de Orgalutran con otros medicamentos; por lo tanto, no pueden excluirse interacciones con productos medicinales comúnmente utilizados incluyendo medicamentos liberadores de histamina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

---

### 4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos.

En animales, la exposición al ganirelix al momento de la implantación causó la resorción de las crías (ver Punto 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce la relevancia de estos datos en seres humanos.

Se desconoce si el ganirelix se excreta en la leche materna.

El uso de Orgalutran está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver Punto 4.3 Contraindicaciones).

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han evaluado los efectos de Orgalutran sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

### 4.8 Efectos no deseados

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:*

Orgalutran puede causar una reacción cutánea local en el sitio de inyección (predominantemente enrojecimiento, con o sin edematización). En los estudios clínicos, una hora después de la inyección, la incidencia de por lo menos una reacción cutánea local moderada o severa por ciclo de tratamiento 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. Por lo general, las reacciones cutáneas desaparecen dentro de las 4 horas posteriores a la administración. Se informó malestar en el 0,3% de las pacientes.

*Trastornos del sistema inmunológico:*

En pacientes que recibieron Orgalutran con FSH se informaron casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyeron diversos síntomas como por ejemplo erupción, hinchazón del rostro y disnea.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Cefalea (0,4%).

*Trastornos gastrointestinales:*

Náuseas (0,5%).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

---

Otros efectos no deseados informados están relacionados con el tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada para la TRA, en particular dolor pélvico, distensión abdominal, SHO, embarazo ectópico y aborto espontáneo (ver también Punto 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de uso" de este SmPC).

### 4.9 Sobredosis

La sobredosis en humanos puede dar como resultado una acción prolongada. En el caso de sobredosis, el tratamiento con Orgalutran deberá ser discontinuado (temporalmente).

No existen datos disponibles de toxicidad aguda de Orgalutran en humanos pero es improbable que tenga efectos tóxicos. Los estudios clínicos realizados con la administración subcutánea de Orgalutran en dosis únicas de hasta 12 mg no revelaron efectos no deseados sistémicos. En los estudios de toxicidad aguda realizados en ratas y en monos se observaron síntomas tóxicos inespecíficos sólo después de la administración intravenosa de ganirelix en dosis superiores a 1 y 3 mg/kg, respectivamente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, código ATC: H01CC01.

Orgalutran es un antagonista de la GnRH, que modula el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal mediante la unión competitiva a los receptores de GnRH de la glándula hipofisaria. Por consiguiente, se observa una supresión rápida, profunda, reversible de las gonadotropinas endógenas, sin la estimulación inicial inducida por los agonistas de la GnRH. Luego de 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 un 74%, 32% y 25% a las 4, 16 y 16 horas después de la inyección, respectivamente. Los niveles séricos de las hormonas volvieron a los valores pretratamiento dentro de los dos días posteriores a la última inyección.

En pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada, la mediana de la duración del tratamiento con Orgalutran fue de 5 días. Durante el tratamiento con Orgalutran, la incidencia promedio de aumentos de la LH (>10 UI/l) con un aumento concomitante de la progesterona (>1 ng/mL) fue del 1,2% en comparación con el 0,8% observado durante el tratamiento con agonistas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de la GnRH. Los aumentos tempranos de la LH, antes del inicio de Orgalutran al sexto día de la estimulación, ocurrieron especialmente en las pacientes con respuesta elevada, pero no afectó el resultado clínico. En estas pacientes, se observó una rápida supresión de la producción de LH después de la primera administración de Orgalutran.

En los estudios controlados de Orgalutran en los cuales se utilizaba un protocolo extenso de agonistas de la GnRH como referencia, el tratamiento con Orgalutran produjo crecimiento folicular más rápido durante los primeros días de estimulación, pero el grupo final de folículos en crecimiento era ligeramente más pequeño y produjo en promedio menos estradiol. Este patrón de crecimiento folicular diferente requiere que los ajustes de la dosis de FSH se basen en la cantidad y el tamaño de folículos en crecimiento más que en la cantidad de estradiol circulante.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración de una sola dosis de 0,25 mg por vía subcutánea, los niveles séricos de ganirelix aumentan rápidamente y alcanzan niveles máximos ( $C_{max}$ ) de alrededor de 15 ng/mL dentro de 1 a 2 horas ( $t_{max}$ ). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 13 horas y el aclaramiento (*clearance*) es de alrededor de 2,4 L/h. Orgalutran se excreta en las heces (aproximadamente el 75%) y en la orina (aproximadamente el 22%). La biodisponibilidad de Orgalutran luego de la administración subcutánea es de alrededor del 91%.

Las variables farmacocinéticas después de dosis subcutáneas múltiples de Orgalutran (una sola inyección diaria) fueron similares a los observados después de una sola dosis subcutánea. Después de dosis repetidas de 0,25 mg/día se alcanzaron niveles en estado de equilibrio de aproximadamente 0,6 ng/mL dentro de los 2 a 3 días.

El análisis farmacocinético indica una relación inversa entre el peso corporal y las concentraciones séricas de Orgalutran.

#### Perfil de metabolitos:

El principal componente circulante en plasma es ganirelix. El ganirelix es también el componente principal presente en la orina. Las heces sólo contienen metabolitos. Los metabolitos son pequeños fragmentos peptídicos formados por hidrólisis enzimática del ganirelix en áreas restringidas. El perfil de metabolitos de Orgalutran en humanos fue similar al hallado en animales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

---

**5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para los humanos sobre la base de seguridad farmacológica, la toxicidad de dosis repetidas y la genotoxicidad.

Los estudios de reproducción realizados con ganirelix en dosis de 0,1 a 10 µg/kg/día por vía subcutánea en ratas y de 0,1 a 50 µg/kg/día por vía subcutánea en conejos revelaron mayor resorción de las crías en los grupos con la dosis más elevada. No se observaron efectos teratogénicos.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Listado de excipientes**

Ácido acético,  
Manitol,  
Agua para inyectables.  
El pH puede haber sido ajustado con hidróxido de sodio y ácido acético.

**6.2 Incompatibilidades**

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

**6.3 Periodo de estabilidad**

2 años.

**6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

No congelar.  
Almacenar entre 2°C y 30°C.  
Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringas prellenadas desechables (vidrio siliconizado Tipo 1), que contienen 0,5 mL de solución acuosa estéril, lista para usar, y están cerradas con un émbolo de goma. Cada jeringa prellenada viene con una aguja protegida con un capuchón de goma natural.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

---

Se presenta en cajas que contienen 1 ó 5 jeringas prellenadas.

**6.6 Precauciones especiales de manipulación <y eliminación>.**

Examinar la solución antes de utilizarla. Sólo debe ser utilizada si es clara y no contiene material particulado. Las Instrucciones específicas para la administración se encuentran en el prospecto al interior del estuche del producto. Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

**7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio de 2007