

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORGALUTRAN 0.25 mg/0.5 ml enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her kullanıma hazır dolu enjektör 0.5 ml sulu çözelti içerisinde 0.25 mg ganireliks içermektedir. Etkin madde ganireliks, doğal bulunan gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yönelik yüksek antagonistik aktiviteye sahip bir sentetik dekapeptidtir. Doğal GnRH dekapeptid'in 1, 2, 3, 6, 8 ve 10'uncu amino asit konumları değiştirilerek, molekül ağırlığı 1570.4 olan N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pCIPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸,D-Ala¹⁰]-GnRH elde edilmiştir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk Çözelti.

Berrak ve renksiz sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yardımcı üreme tekniği (YÜT) olarak kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) uygulanan kadınlarda prematür luteinize edici hormon (LH) salgılanmasının önlenmesi.

Klinik çalışmalarda ORGALUTRAN, rekombinant folikül stimüle edici hormon (FSH) ile birlikte kullanılmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ORGALUTRAN sadece infertilite tedavisinde, tecrübeli bir doktor tarafından reçete edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

ORGALUTRAN, KOH uygulanan hastalarda prematür LH salgılanmasının önlenmesi için kullanılmaktadır. FSH ile kontrollü over hiperstimülasyonuna adet döneminin 2. veya 3'üncü gününde başlanılabilmektedir. ORGALUTRAN (0.25 mg), tercihen FSH uygulamasının 6. gününden itibaren başlanılarak günde tek doz subkütan yoldan enjekte edilmelidir. Yüksek cevap verenlerde erken LH yükselişi ORGALUTRAN tedavisine 5. günde başlanarak önlenabilir. Foliküler büyümenin yokluğunda ORGALUTRAN'a başlama geciktirilebilir.

ORGALUTRAN ve FSH yaklaşık olarak aynı saatlerde uygulanmalıdır. Fakat, preparatlar karıştırılmamalı ve değişik enjeksiyon bölgeleri kullanılmalıdır.

FSH doz ayarlamaları dolaşımdaki östradiol miktarından çok, büyüyen foliküllerin sayı ve boyutuna göre yapılmalıdır. (bakınız Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Günlük ORGALUTRAN uygulamasına, yeterli büyüklükte ve yeterli sayıda folikül oluşana kadar devam edilmelidir. Foliküllerin son matürasyonu insan koryonik gonadotropini (hCG) uygulanarak indüklenebilir. Ganileriks'in yarılanma ömrü nedeniyle iki ORGALUTRAN enjeksiyonu arasındaki süre ve son ORGALUTRAN enjeksiyonu ile hCG enjeksiyonu arasındaki süre, aksi takdirde prematür bir LH salınımı olabileceğinden, 30 saati geçmemelidir. Bu yüzden, ORGALUTRAN sabah enjekte edildiğinde ORGALUTRAN ile tedavi, ovulasyonu tetikleyen günü de içerecek şekilde gonadotropin tedavi periyodu boyunca da devam etmelidir. ORGALUTRAN öğleden sonra enjekte edildiğinde, son ORGALUTRAN enjeksiyonu ovulasyonu uyarma gününden bir önceki günün öğleden sonrasında verilmelidir.

ORGALUTRAN, multipl tedavi siklusları gören hastalarda güvenli ve etkin bulunmuştur. Luteal faz desteği, tüp bebek merkezinin pratiğine göre verilmelidir.

Uygulama şekli

ORGALUTRAN subkütan yoldan tercihen üst bacadan uygulanmalıdır. Lipoatrofi oluşmaması için enjeksiyon yeri değiştirilmelidir. Hasta veya partneri, yeterli eğitim almaları ve bilgi için uzmanlara ulaşabilmeleri koşuluyla ORGALUTRAN enjeksiyonunu kendileri yapabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu popülasyonda kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili endikasyonu yoktur.

Geriatrik popülasyon: Geriatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili endikasyonu yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Gonadotropin salım hormonu (GnRH) veya diğer GnRH analoglarına karşı aşırı duyarlılık
- Orta ya da ciddi renal veya hepatik fonksiyon bozuklukları
- Gebelik veya laktasyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aktif alerjik koşulların işaret ya da semptomlarının olduğu kadınlarda özel dikkat gösterilmelidir. Klinik deneyimin yokluğunda, ciddi alerjik duruma sahip kadınlarda ORGALUTRAN tedavisi önerilmemektedir.

Ovaryen stimülasyonu sırasında ya da onu takiben, ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) görülebilir. OHSS, gonadotropik stimülasyonun bir intrinsik riski olarak düşünülmelidir. OHSS semptomatik olarak tedavi edilmelidir, örn. dinlenerek, elektrolit çözeltilerinin veya kolloidler ve heparinin intravenöz infüzyonu ile.

Özellikle IVF olmak üzere yardımcı üreme tedavisi uygulanan kadınlarda çoğu zaman tüplerde anormallikleri mevcut olduğundan, dış gebelik insidansı yükselebilir. Böyle bir

tedaviyle sağlanan gebeliğin uterus içerisinde geliştiğinin ultrasonla erken dönemde doğrulanması bu nedenle önemlidir.

Yardımcı Üreme Teknolojilerinin (YÜT) ardından konjenital malformasyon insidansı spontan konsepsiyonlardakine göre biraz daha yüksektir. Bu hafifçe yüksek görülme sıklığının ebeveyn özelliklerine ait farklılıklardan (örn. anne yaşı, sperm özellikleri) ve YÜT'e bağlı çoklu gestasyon insidansının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. GnRH antagonistlerinin YÜT sırasında kullanımının konjenital malformasyonların artışıyla ilişkili olduğuna dair bir gösterge yoktur. Sayısı 1000'den fazla yenidoğanın araştırıldığı klinik çalışmalarda, ORGALUTRAN'ın kullanıldığı kontrollü over stimülasyonundan sonra doğan çocuklardaki konjenital malformasyon insidansının, bir GnRH agonistinin kullanılmasını izleyene benzer olduğu ortaya konulmuştur.

ORGALUTRAN'ın güvenlik ve etkinliği 50 kg'ın altındaki ve 90 kg'ın üzerindeki kadınlarda araştırılmamıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ORGALUTRAN'ın diğer ilaçlarla olan etkileşimi incelenmemiştir, genellikle kullanılan tıbbi ürünlerle etkileşim bu nedenle göz ardı edilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Bu popülasyon ile ilgili yapılmış herhangi bir klinik çalışma yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ganireliks gebelik döneminde uygulandığı taktirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

ORGALUTRAN gebelik döneminde kontrendikedir (yalnızca kesin bir kontrendikasyon halinde bkz. kısım 4.3).

Gebelik Dönemi

Gebelikte kullanıma dair klinik veri yoktur.

Hayvanlarda implantasyon sırasında ganirelikse maruz kalmak embriyonun resorbe olması ile sonuçlanmıştır (bakınız Bölüm 5.3 Preklinik Güvenilirlik Verileri). Bu verilerin insanlardaki yansımaları bilinmemektedir.

Ganireliks'in laktasyonda süte salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir.

Gebelik süresince ORGALUTRAN kullanımı kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

Laktasyon süresince ORGALUTRAN kullanımı kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/Fertilite

ORGALUTRAN'ın üreme yeteneği/Fertilite üzerine etkileri Bölüm 4.1'de detaylı olarak anlatılmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ORGALUTRAN 'ın araç ve makine kullanma üzerinde etkisi çalışılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Orgalutran tedavisine 6. günde başlayan toplam 1589 hastanın katıldığı klinik çalışmalarda, aşağıdaki advers olaylar ve meydana gelme sıklıkları görülmüştür.

Aşağıdaki liste, klinik çalışmalarda Orgalutran ile tedavi edilen kadınlarda görülen tüm advers olayları, MedDRA sistem organ sınıflarına ve sıklıklarına göre göstermektedir; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$). Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı (çok seyrek, $< 1/10\ 000$), pazarlama sonrası anketlerden alınmıştır.

İmmün sistem rahatsızlıkları

Çok seyrek: FSH ile birlikte ORGALUTRAN verilen hastalarda deri döküntüsü, yüzde şişmesi ve dispne gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bir olguda, ilk Orgalutran dozundan sonra daha önceden mevcut bir egzemanın kötüleştiği bildirilmiştir.

Sinir sistemi rahatsızlıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı (%0.4).

Gastrointestinal rahatsızlıklar

Yaygın olmayan: Bulantı (%0.5).

Genel bozukluklar ve uygulama yeri reaksiyonları

Çok yaygın: ORGALUTRAN enjeksiyon yerinde lokal cilt reaksiyonuna yol açabilir (baskın olarak şişme ile birlikte ya da şişmeden kızarma). Klinik çalışmalarda, ORGALUTRAN verilen hastalarda enjeksiyondan bir saat sonra en az bir kez orta ya da ciddi şiddette lokal cilt reaksiyonları görülmesi tedavi siklusu başına %12 ve subkütan olarak bir GnRH agonisti verilmiş hastalarda %25'dir. Lokal reaksiyonlar genel olarak uygulamadan 4 saat sonra kaybolmaktadır.

Yaygın olmayan: Kendini iyi hissetmeme hali hastaların %0.3'ünde bildirilmiştir.

Rapor edilen diğer advers olaylar, yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) yönelik kontrollü over hiperstimülasyonu ile bağlantılıdır; örneğin pelvik ağrı, abdominal distansiyon, OHSS (bakınız bölüm 4.4), ektopik gebelik ve düşük.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı etkinin uzamasıyla sonuçlanabilir. Doz aşımı durumunda ORGALUTRAN tedavisi (geçici olarak) kesilmelidir.

İnsanlarda ORGALUTRAN'ın akut toksisitesine ilişkin elimizde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Yine de toksik etkinin oluşması mümkün görünmemektedir. 12 mg'a kadar tekli dozlarda subkütan ORGALUTRAN uygulaması yapılan klinik çalışmalarda sistemik yan etkilere rastlanmamıştır. Sıçanlar ve maymunlarda, akut toksisite çalışmalarında, sırasıyla, 1.0 ve 3.0 mg/kg dozlarında ganireliks uygulamasını takiben sadece non-spesifik toksik semptomlar gözlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: anti-gonadotropin salgılatıcı hormon; ATC kodu: H01CC01

ORGALUTRAN, hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenini hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanmak suretiyle etkileyen bir GnRH antagonistidir. Bunun sonucunda endojen gonadotropinler, GnRH agonistlerinin yol açtığı başlangıç stimülasyonu olmaksızın hızlı, belirgin ve geri dönüşümlü bir şekilde baskılanmaktadır. 0.25 mg ORGALUTRAN dozlarının dişi gönüllülerde multipl alımını takiben, LH, FSH ve E₂ konsantrasyonları, enjeksiyondan 4, 16 ve 16 saat sonra maksimum derecede sırasıyla %74, %32 ve %25 azalmıştır. Son enjeksiyondan sonraki iki gün içerisinde serum hormon düzeyleri tedavi öncesi değerlere dönmüştür.

Kontrollü ovaryen stimülasyon yapılan hastalarda ORGALUTRAN tedavisinin ortalama etki süresi 5 gündür. ORGALUTRAN tedavisi sırasında, ortalama LH artış (>10 IU/l) insidansı, progesteron yükselmesi (>1 ng/ml) ile birlikte %1.2 iken GnRH agonisti tedavisi alan hastalarda %0.8 dir. Özellikle yüksek cevap verenlerde 6. gün stimülasyonu sırasında ORGALUTRAN'a başlamadan önce erken LH artışları görülmüştür, fakat bu klinik sonucu etkilememiştir. Bu hastalarda LH üretimi ilk ORGALUTRAN kullanımının ardından hızla baskılanır.

ORGALUTRAN kontrollü çalışmalarında, GnRH agonistinin uzun protokolünü referans olarak, ORGALUTRAN tedavisi stimülasyonun ilk günlerinde daha hızlı foliküler büyüme ile sonuçlanmış, fakat büyüyen foliküllerin en son kohortu hafifçe daha düşük ve ortalama olarak daha az östradiol üretmiştir. Folikül gelişiminin farklı biçimde olduğu bu durumda FSH doz ayarı dolaşımdaki östradiol düzeyine göre değil, gelişen foliküllerin sayısına ve büyüklüğüne göre yapılmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim : 0.25 mg'lık tekli bir subkütan uygulamayı takiben ganireliks serum düzeyi hızla artmaktadır. Yaklaşık 15 ng/ml'lik doruk seviyesine (C_{max}) 1-2 saat içerisinde ulaşmaktadır (t_{max}).

Çoklu subkütan ORGALUTRAN uygulamasını takiben (günde tek enjeksiyon) farmakokinetik özellikleri tekli subkütan doza benzemektedir. 0.25 mg/gün dozunda mükerrer uygulamayı takiben yaklaşık 0.6 ng/ml'lik kararlı durum düzeyine 2-3 gün içerisinde ulaşılmaktadır.

Farmakokinetik analizler vücut ağırlığı ile ORGALUTRAN serum konsantrasyonları arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon : Metabolit profili: Plazmadaki majör dolaşan komponent ganireliks'tir. Ganireliks aynı zamanda idrardaki ana bileşiktir. Dışkıda sadece metabolitler bulunmaktadır. Metabolitler ganireliksin sınırlı alanlarda enzimatik hidrolizi ile oluşmuş küçük peptit fragmanlarıdır. ORGALUTRAN'ın insanlardaki metabolit profili hayvanlardakine benzer niteliktedir.

Atılım: Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 13 saat ve kleransı yaklaşık 2.4 l/saat düzeyindedir. Atılım dışı (yaklaşık %75) ve idrar (yaklaşık %22) yoluyla olur. ORGALUTRAN'ın subkutan uygulamayı takiben biyoyararlanımı yaklaşık %91'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler güvenilirlik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi ve genotoksisite açısından insanlar için hiçbir özel tehlike göstermemektedir.

Ganireliks ile yapılan üreme çalışmalarında sıçanlarda subkütan 0.1-10.0 mikrogram/kg/gün dozunda, tavşanlarda 0.1 – 50 mikrogram/kg/gün dozunda, yüksek doz gruplarında yavru resorpsiyon oranında bir artış gözlenmiştir. Hiçbir teratojenik etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol, Asetik asit, Enjeksiyonluk su.
pH,-sodyum hidroksit -ve-asetik asit ile ayarlanabilir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmamış olduğundan bu tıbbi ürünün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmaması gerekmektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dondurmayınız.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Orjinal ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Steril, kullanıma hazır, kauçuk piston ile kapatılmış 0.5 ml sulu çözelti, ihtiva eden tek kullanımlık, önceden doldurulmuş injektör (silikonlanmış Tip I cam). Tüm önceden doldurulmuş injektör doğal kauçuk koruma kapağı olan bir iğne takılmıştır. Kutularda 1 veya 5 önceden doldurulmuş injektör bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanımdan önce çözelti incelenmelidir. Sadece berrak ve tane bulundurmayanlar kullanılmalıdır. Kullanılmamış ürünler veya atık maddeler, yerel yönetmeliklere uygun bir şekilde bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. şti.
Esentepe-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

114 / 76

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ