

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orgalutran® 0,25 mg/0,5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 0,25 mg Ganirelix in 0,5 ml wässriger Lösung. Der Wirkstoff Ganirelix (INN) ist ein synthetisches Decapeptid mit hoher antagonistischer Aktivität zu dem natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Die Aminosäuren in den Positionen 1, 2, 3, 6, 8 und 10 des natürlichen GnRH-Decapeptides wurden substituiert, so dass sich folgende Struktur ergibt: [N-Ac-D-Nal(2)¹,D-pCIPhe²,D-Pal(3)³,D-hArg(Et₂)⁶,L-hArg(Et₂)⁸,D-Ala¹⁰]-GnRH; das Molekulargewicht beträgt 1.570,4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vermeidung eines vorzeitigen LH(Luteinisierendes Hormon)-Anstieges bei Frauen, die sich einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation (COH) im Rahmen einer assistierten Reproduktionstechnik (ART) unterziehen.

In klinischen Studien wurde Orgalutran mit rekombinantem humanem follikelstimulierendem Hormon (FSH) oder Corifollitropin alfa, dem langwirkenden Follikelstimulans, verwendet.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Orgalutran sollte nur von einem Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung der Infertilität verordnet werden.

Dosierung

Orgalutran wird zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstieges bei Frauen, die sich einer COH unterziehen, verabreicht. Die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation mit FSH oder Corifollitropin alfa kann an Tag 2 oder 3 der Menses begonnen werden. Orgalutran (0,25 mg) sollte 1-mal täglich subkutan injiziert werden, beginnend am 5. oder 6. Tag der FSH-Gabe oder an Tag 5 oder Tag 6 nach Verabreichung von Corifollitropin alfa. Der Tag, an dem die Behandlung mit Orgalutran begonnen wird, ist abhängig von der ovariellen Reaktion, d. h. der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und/oder der Höhe der Estradiol-Konzentration. Der Beginn der Orgalutran-Behandlung kann bei nicht erfolgter Follikelreifung hinausgezögert werden, obwohl die klinischen Erfahrungen auf einem Beginn der Orgalutran-Behandlung am 5. oder 6. Tag der Stimulation basieren. Orgalutran sollte nicht mit FSH gemischt werden, beide Zubereitungen sollten jedoch annähernd zur selben Zeit, aber nicht an derselben Injektionsstelle verabreicht werden.

Die Einstellung der FSH-Dosis sollte anhand der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und nicht anhand der Estradiol-Konzentra-

tion im Blut vorgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die tägliche Behandlung mit Orgalutran sollte bis zu dem Tag fortgesetzt werden, an dem ausreichend Follikel entsprechender Größe vorhanden sind. Die endgültige Follikelreifung kann durch Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) eingeleitet werden.

Zeitpunkt der letzten Injektion

Auf Grund der Halbwertszeit von Ganirelix sollte die Zeitspanne sowohl zwischen zwei Orgalutran-Injektionen als auch zwischen der letzten Orgalutran-Injektion und der hCG-Injektion 30 Stunden nicht überschreiten, da es sonst zu einem vorzeitigen LH-Anstieg kommen kann. Deshalb sollte bei morgendlicher Injektion von Orgalutran die Orgalutran-Behandlung während der gesamten Gonadotropin-Behandlungsperiode, einschließlich des Tages der Ovulationsauslösung, fortgeführt werden. Bei der Injektion von Orgalutran am Nachmittag sollte die letzte Orgalutran-Injektion am Nachmittag vor dem Tag der Ovulationsauslösung gegeben werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Orgalutran wurde an Frauen belegt, die mehrere Behandlungszyklen durchlaufen haben.

Die Notwendigkeit einer Lutealphasenunterstützung während der Behandlungszyklen mit Orgalutran wurde nicht untersucht. In klinischen Studien wurde eine Lutealphasenunterstützung entsprechend dem üblichen Verfahren des Studienzentrums oder entsprechend dem Studien-Protokoll vorgenommen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Orgalutran bei Kindern und Jugendlichen.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Erfahrungen mit der Anwendung von Orgalutran an Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen nicht vor, da sie aus klinischen Studien ausgeschlossen waren. Deshalb ist die Anwendung von Orgalutran bei Patientinnen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Orgalutran sollte subkutan, vorzugsweise in den Oberschenkel, verabreicht werden. Um eine Lipotrophie zu vermeiden, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden. Die subkutane Injektion von Orgalutran kann von der Patientin selbst oder ihrem Partner vorgenommen werden, vorausgesetzt, dass sie entsprechend geschult wurden und Zugang zu fachlicher Beratung haben.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder jedem anderen GnRH-Analogen.
- Mittelschwere oder schwere Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion.
- Schwangerschaft oder Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Besondere Vorsicht ist angebracht bei Frauen mit Anzeichen und Symptomen einer akuten Allergie. Auf Grund fehlender klinischer Erfahrungen wird die Anwendung von Orgalutran bei Frauen mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen nicht empfohlen.
- Während oder nach der Ovarienstimulation kann ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten. Ein OHSS muss als intrinsisches Risiko der Gonadotropin-Stimulation betrachtet werden. OHSS sollte symptomatisch, beispielsweise mit Bettruhe, intravenöser Gabe von Elektrolyt- oder Plasmaersatzlösungen und Heparin behandelt werden.
- Unfruchtbare Frauen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen, im Speziellen *In-vitro*-Fertilisation (IVF), haben oft Eileiteranomalien. Deshalb könnte die Häufigkeit von ektopischen Schwangerschaften erhöht sein. Es ist daher wichtig, so früh wie möglich sonographisch festzustellen, ob eine intrauterine Schwangerschaft vorliegt.
- Im Anschluss an eine assistierte Reproduktionstechnik (ART) könnte das Vorkommen von Missbildungen größer sein als nach spontaner Konzeption. Das liegt vermutlich an den elterlichen Besonderheiten (z. B. maternale Altersstruktur, Charakteristika der Spermien) und einem zunehmenden Vorkommen von Mehrlingsschwangerschaften. In klinischen Studien, in welchen mehr als 1.000 Neugeborene untersucht wurden, wurde gezeigt, dass die Häufigkeit des Auftretens von Missbildungen bei Kindern, die nach einer COH-Behandlung mit Orgalutran geboren wurden, vergleichbar ist mit der Häufigkeit des Auftretens nach einer COH-Behandlung mit einem GnRH-Agonisten.
- Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Orgalutran wurde nicht bei Frauen mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg oder mehr als 90 kg untersucht (siehe auch Abschnitt 5.1 und 5.2).
- Orgalutran enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln einschließlich Histamin freisetzenden Arzneimitteln kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Ganirelix wird zur Behandlung von Frauen, die sich einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen einer assistierten Reproduktionstechnik unterziehen, angewendet. Ganirelix wird zur Vermeidung eines

vorzeitigen LH-Anstieges, zu dem es bei diesen Frauen während der ovariellen Stimulation kommen kann, angewendet.

Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ganirelix bei Schwangeren vor.

Im Tierversuch führte die Anwendung von Ganirelix in der Implantationsphase zu Wurf-Resorptionen (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ganirelix in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Die Anwendung von Orgalutran während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Auflistung zeigt alle Nebenwirkungen bei Frauen, die mit Orgalutran in klinischen Studien, in denen rekombinantes FSH zur Ovarienstimulation angewendet wurde, behandelt wurden. Wird Corifollitropin alfa zur Ovarienstimulation angewendet, sind vergleichbare Nebenwirkungen unter Orgalutran zu erwarten. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Organklassensystem und Häufigkeit klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Die Häufigkeit von Überempfindlichkeit (sehr selten $< 1/10.000$) wurde aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung abgeleitet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen mit verschiedenen Symptomen wie Hautrötung, Anschwellen des Gesichtes und Atemnot wurden bei Patienten berichtet, denen Orgalutran verabreicht wurde. Ein Fall einer Verschlechterung eines Ekzems nach der ersten Orgalutran-Dosis wurde berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Orgalutran kann an der Injektionsstelle eine lokale Hautreaktion (vorwiegend Rötung mit oder ohne Schwellung) hervorrufen. In klinischen Studien lag, nach Angabe der Patientinnen, eine Stunde nach verabreichter Injektion die Häufigkeit des Auftretens von zumindest einer einmaligen mittelschweren oder schweren lokalen Hautreaktion pro Behandlungszyklus bei Patientinnen, die mit Orgalutran behandelt wurden, bei 12 % und bei Patientinnen, die subkutan mit einem GnRH-Agonisten behandelt wur-

den, bei 25 %. Die lokalen Reaktionen klinisch üblicherweise binnen 4 Stunden nach der Anwendung ab.

Gelegentlich: Unwohlsein.

Andere Nebenwirkungen sind der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen der ART zuzuschreiben, insbesondere Beckenschmerzen, Bauchblähung, OHSS (siehe auch Abschnitt 4.4), ektopische Schwangerschaft und spontane Fehlgeburt.

4.9 Überdosierung

Überdosierung beim Menschen kann zu einer Wirkungsverlängerung führen.

Es liegen keine Daten über die akute Toxizität von Orgalutran am Menschen vor. Klinische Studien mit subkutaner Verabreichung von Orgalutran in Einzeldosen von bis zu 12 mg haben keine systemischen Nebenwirkungen gezeigt. In Studien zur akuten Toxizität an Ratten und Affen wurden unspezifische toxische Symptome wie z. B. Hypotonie und Bradykardie nur nach i.v. Anwendung von Ganirelix in Dosen über 1 bzw. 3 mg/kg beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Orgalutran-Behandlung (vorübergehend) unterbrochen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten, ATC-Code: H01CC01.

Orgalutran ist ein GnRH-Antagonist, der die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden durch kompetitive Bindung an den GnRH-Rezeptoren der Hypophyse beeinflusst. Daraus resultiert eine schnelle, vollständige und reversible Suppression endogener Gonadotropine ohne initiale Stimulation, wie sie von GnRH-Agonisten induziert wird. Nach wiederholter Verabreichung von 0,25 mg Orgalutran an gesunde weibliche Probandinnen betrug die maximale Suppression der Serumkonzentration von LH, FSH und E_2 4, 16 und 16 Stunden nach der Verabreichung 74 %, 32 % und 25 %. Die Serumspiegel gingen innerhalb von zwei Tagen nach der letzten Injektion wieder auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurück.

Bei Patientinnen, die sich einer kontrollierten ovariellen Stimulation unterzogen, betrug die mittlere Behandlungsdauer 5 Tage. Während der Orgalutran-Behandlung lag die durchschnittliche Inzidenz von LH-Anstiegen (> 10 IU/l) bei gleichzeitigem Progesteronanstieg (> 1 ng/ml) bei 0,3–1,2 %, verglichen mit 0,8 % während der Behandlung mit einem GnRH-Agonisten. Tendenziell trat ein stärkerer Anstieg von LH und Progesteron bei Frauen mit erhöhtem Körpergewicht (> 80 kg) auf, hatte aber keine Auswirkungen auf das Therapieergebnis. Auf Grund der geringen Anzahl an Patientinnen, die bisher behandelt wurden, kann ein Effekt jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Im Falle einer starken ovariellen Reaktion, entweder auf Grund hoher Exposition gegenüber Gonadotropinen in der frühen Fol-

likelphase oder auf Grund einer hohen ovariellen Ansprechbarkeit kann es vor Tag 6 der Stimulation zu einem vorzeitigen LH-Anstieg kommen. Der Beginn einer Orgalutran-Behandlung an Tag 5 kann diesen vorzeitigen LH-Anstieg verhindern, ohne das klinische Ergebnis zu beeinträchtigen.

In kontrollierten Studien, in denen als Referenztherapie GnRH-Agonisten im langen Protokoll eingesetzt wurden, resultierte die Behandlung mit Orgalutran und FSH in einem schnelleren Follikelwachstum in den ersten Tagen der Stimulation. Die endgültige Kohorte von Follikeln war jedoch etwas kleiner und produzierte im Mittel weniger Estradiol. Dieses unterschiedliche Muster der Follikelreifung erfordert eine FSH-Dosisanpassung basierend auf der Anzahl und Größe der wachsenden Follikel anstelle der Menge des zirkulierenden Estradiol. Ähnliche Vergleichsstudien zur Anwendung von Corifollitropin alfa in einem GnRH-Antagonisten- oder langen GnRH-Agonistenprotokoll wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 0,25 mg steigen die Serumspiegel von Ganirelix rasch an und erreichen ihre maximale Konzentration (C_{max}) von 15 ng/ml innerhalb von 1 bis 2 Stunden (t_{max}). Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ca. 13 Stunden und die Clearance ist ca. 2,4 l/h. Die Ausscheidung findet über die Faeces (ca. 75 %) und den Urin (ca. 22 %) statt. Die Bioverfügbarkeit von Orgalutran nach subkutaner Applikation beträgt ca. 91 %.

Die pharmakokinetischen Parameter nach subkutaner Mehrfachdosierung (täglich eine Injektion) sind mit jenen nach einmaliger subkutaner Dosierung vergleichbar. Bei einer wiederholten Dosierung von 0,25 mg/Tag werden durchgehende Steady-State-Spiegel von ca. 0,6 ng/ml innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht.

Die pharmakokinetischen Daten weisen auf eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Körpergewicht und der Serumkonzentration von Orgalutran hin.

Metabolismus

Die im Plasma zirkulierende Hauptkomponente ist Ganirelix. Ganirelix ist auch die Hauptkomponente, die im Harn gefunden wurde. Die Faeces enthielten nur Metaboliten. Die Metaboliten sind kleine Peptidfragmente, die durch enzymatische Hydrolyse von Ganirelix an bestimmten Stellen des Peptidmoleküls gebildet werden. Das metabolische Profil von Ganirelix beim Menschen ist mit jenem bei Tieren vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität lassen keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionsstudien mit Ganirelix in subkutan verabreichten Dosen von 0,1 bis 10 μ g/kg/Tag an Ratten und 0,1 bis 50 μ g/kg/Tag an Kaninchen zeigten eine erhöhte



Wurf-Resorption in den Gruppen mit höchster Dosierung. Es wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure;
Mannitol;
Wasser für Injektionszwecke.
Der pH-Wert kann mit Natriumhydroxid und Essigsäure eingestellt worden sein.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einmal-Fertigspritzen (silikonisiertes Typ I Glas), die 0,5 ml sterile, gebrauchsfertige, wässrige Lösung enthalten und mit einem Gummikolben verschlossen sind. An jeder Orgalutran-Fertigspritze ist eine Nadel befestigt, die durch einen Nadelschutz aus Naturkautschuk verschlossen ist.

Lieferbar in Packungen mit 1 bzw. 5 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Prüfen Sie die Injektionsspritze vor dem Gebrauch. Benutzen Sie nur Injektionsspritzen aus unbeschädigten Packungen mit klarer, partikelfreier Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/130/001, 1 Fertigspritze
EU/1/00/130/002, 5 Fertigspritzen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Mai 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:
17. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

07-13-ORG-2011-D-15254-O

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin