

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde spuit bevat 0,25 mg ganirelix in 0,5 ml waterige oplossing. De actieve stof ganirelix (INN) is een synthetisch decapeptide met een sterke antagonistische werking tegen het natuurlijke gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH). Ganirelix verschilt van het natuurlijke GnRH decapeptide doordat de aminozuren op posities 1, 2, 3, 6, 8 en 10 zijn vervangen, wat leidt tot [N-Ac-D-Nal(2)¹,D-pClPhe²,D-Pal(3)³,D-hArg(Et₂)⁶,L-hArg(Et₂)⁸,D-Ala¹⁰]-GnRH. Het molecuulgewicht bedraagt 1570,4.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orgalutran is geïndiceerd ter voorkoming van een voortijdige piek van het luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) ondergaan ten behoeve van kunstmatige voortplantingstechnieken (ART).

In klinische studies is Orgalutran gebruikt in combinatie met recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (FSH) of corifollitropine alfa, de duurzame follikelstimulans.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Orgalutran mag alleen worden voorgeschreven door een specialist, die ervaring heeft in de behandeling van infertiliteit.

Dosering

Orgalutran wordt toegepast om een voortijdige LH piek te voorkomen bij vrouwen die COH ondergaan. Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met FSH of corifollitropine alfa kan starten op dag 2 of 3 van de menstruatie. Orgalutran (0,25 mg) dient eenmaal per dag subcutaan te worden toegediend, beginnend op dag 5 of dag 6 van de toediening van FSH of op dag 5 of dag 6 na toediening van corifollitropine alfa. De startdag van Orgalutran is afhankelijk van de ovariële reactie, dat wil zeggen het aantal en de grootte van de groeiende follikels en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. Het begin van de toediening van Orgalutran kan worden uitgesteld bij afwezigheid van folliculaire groei, hoewel de klinische ervaring is gebaseerd op de start van Orgalutran op dag 5 of dag 6 van de stimulatie.

Orgalutran en FSH dienen ongeveer op hetzelfde tijdstip worden toegediend maar mogen niet worden gemengd en dienen te worden toegediend op een verschillende plaats. De FSH dosis dient te worden aangepast op basis van het aantal en de grootte van de follikels en niet op basis van de hoeveelheid oestradiol (zie rubriek 5.1).

De dagelijkse behandeling met Orgalutran dient te worden voortgezet tot op de dag dat er genoeg follikels van voldoende grootte aanwezig zijn. De laatste fase van de follikelrijping kan geïnduceerd worden door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG).

Tijdstip van de laatste injectie

Als gevolg van de halfwaardetijd van ganirelix dient de tijd tussen de laatste Orgalutran injectie en de hCG injectie niet meer dan 30 uur te bedragen, omdat anders alsnog een voortijdige LH piek kan optreden. Ook de tijd tussen twee Orgalutran injecties mag niet meer dan 30 uur bedragen. Indien Orgalutran 's morgens wordt toegediend, dient de behandeling (samen met de gonadotrofine-toediening) derhalve te worden voortgezet tot en met de dag dat de ovulatie wordt opgewekt. Indien Orgalutran in de namiddag wordt toegediend, dient de laatste behandeling met Orgalutran te worden gegeven in de namiddag voorafgaand aan de dag dat de ovulatie wordt opgewekt.

Orgalutran is veilig en effectief gebleken bij vrouwen die meerdere behandelingscycli ondergaan.

In cycli waarbij Orgalutran is gebruikt is niet onderzocht of ondersteuning van de luteale fase nodig is. In klinische studies werd ondersteuning van de luteale fase gegeven overeenkomstig de praktijk van het medisch centrum of volgens het klinisch protocol.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van Orgalutran bij personen met een nierfunctiestoornis, aangezien deze uitgesloten waren van deelname aan klinische studies. Daarom is het gebruik van Orgalutran gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring met het gebruik van Orgalutran bij personen met een leverfunctiestoornis, aangezien deze uitgesloten waren van deelname aan klinische studies. Daarom is het gebruik van Orgalutran gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Orgalutran bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Orgalutran moet subcutaan worden toegediend, bij voorkeur in het bovenbeen. De injectieplaats moet worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen. De injecties kunnen door de patiënte zelf of door haar partner worden toegediend, mits zij voldoende geïnstrueerd zijn en kunnen beschikken over deskundig advies.

Er kunnen luchtbelletjes zichtbaar zijn in de voorgevulde spuit. Dit is normaal, en het verwijderen van de luchtbelletjes is niet nodig.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH) of een GnRH analoog.
- Matige of ernstige nier- of leverfunctiestoornis.

- Zwangerschap of borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Extra aandacht moet worden gegeven aan vrouwen met symptomen van een actieve allergische aandoening. Gedurende postmarketing surveillance zijn gevallen van overgevoeligheidsreacties gemeld (zowel algemeen als lokaal) bij gebruik van Orgalutran, ook bij de eerste dosis. Deze meldingen omvatten anafylaxie (waaronder anafylactische shock), angio-oedeem en urticaria (zie rubriek 4.8). Wanneer een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, moet met het gebruik van Orgalutran worden gestopt en een gepaste behandeling worden gegeven. Omdat klinische ervaring ontbreekt, wordt geadviseerd om Orgalutran niet toe te dienen aan patiënten met een ernstige allergische aandoening.

Latexallergie

De naaldbescherming bevat droog natuurlijk rubber/latex, dat in contact komt met de naald en allergische reacties kan veroorzaken (zie rubriek 6.5).

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Tijdens of na stimulatie van het ovarium kan het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) optreden, OHSS moet worden beschouwd als een risico dat inherent is aan stimulatie met gonadotrofines. OHSS dient symptomatisch te worden behandeld bijvoorbeeld met bedrust, intraveneuze toediening van een elektrolytoplossing of colloïden en heparine.

Ectopische zwangerschap

Omdat onvruchtbare vrouwen die worden behandeld in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken, met name *in-vitro*fertilisatie (ivf), vaak afwijkingen aan de eileiders hebben, kunnen ectopische zwangerschappen vaker voorkomen. Het is daarom van belang om in een vroeg stadium door middel van echoscopie vast te stellen of de vrucht zich in de uterus bevindt.

Aangeboren afwijkingen

De incidentie van aangeboren afwijkingen na geassisteerde voortplantingstechnieken zou hoger kunnen zijn dan na spontane concepties. Hieraan kunnen verschillen in eigenschappen van de ouders (bijvoorbeeld leeftijd van de moeder of eigenschappen van het sperma) en een verhoogde kans op meerlingzwangerschappen ten grondslag liggen. In klinische studies waarbij ruim 1000 pasgeborenen zijn onderzocht, is aangetoond dat de incidentie van aangeboren afwijkingen na gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met Orgalutran vergelijkbaar is met de incidentie na COH met een GnRH agonist.

Vrouwen die minder dan 50 kg wegen of meer dan 90 kg

De veiligheid en effectiviteit van Orgalutran zijn niet vastgesteld bij vrouwen die minder dan 50 kg of meer dan 90 kg wegen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Het kan niet worden uitgesloten dat er een interactie optreedt met andere geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen die histamine vrijmaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ganirelix bij zwangere vrouwen. In dieren, die waren blootgesteld aan ganirelix tijdens de implantatie, is resorptie van embryo's waargenomen (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze gegevens voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ganirelix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Orgalutran is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Ganirelix wordt gebruikt bij de behandeling van vrouwen die gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) ondergaan ten behoeve van kunstmatige voortplantingstechnieken. Ganirelix wordt gebruikt om een voortijdige LH piek, die anders mogelijk optreedt bij deze vrouwen tijdens de ovariële stimulatie, te voorkomen.

Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting veiligheidsprofiel

In onderstaande tabel staat een overzicht van alle bijwerkingen bij vrouwen die behandeld zijn met Orgalutran in klinische studies met recFSH voor ovariële stimulatie. De bijwerkingen van Orgalutran met gebruik van corifollitropine alfa voor ovariële stimulatie zullen naar verwachting overeenkomstig zijn.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen worden weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). De frequentie van overgevoeligheidsreacties (zeer zelden, $< 1/10.000$) is afgeleid uit postmarketinggegevens.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties (waaronder uitslag, zwelling van het gezicht, dyspneu, anafylaxie (waaronder anafylactische shock), angio-oedeem en urticaria) ¹ Verergering van al bestaand eczeem ²

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Soms	Hoofdpijn
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	Soms	Misselijkheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak	Lokale huidreactie op de plaats van de injectie (voornamelijk roodheid, met of zonder zwelling) ³
	Soms	Malaise

¹ Voorvallen zijn gemeld bij patiënten die Orgalutran gebruikten, ook al bij de eerste dosis.

² Gemeld bij 1 persoon na de eerste dosis Orgalutran.

³ In klinische studies, een uur na de injectie, was de incidentie van ten minste eenmaal een matige of ernstige lokale huidreactie per behandelcyclus, zoals gemeld door patiënten, 12 % bij met Orgalutran behandelde patiënten en 25 % bij patiënten die subcutaan met een GnRH agonist waren behandeld. De lokale reacties verdwijnen meestal binnen 4 uur na toediening.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Andere bijwerkingen die zijn gemeld zijn gerelateerd aan de gecontroleerde ovariële hyperstimulatie behandeling, welke in het kader van ART wordt toegepast, in het bijzonder pijn van het bekken, gezwollen buik, OHSS (zie rubriek 4.4), ectopische zwangerschap en spontane abortus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot een verlengde werkingsduur.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over acute toxische effecten bij de mens. In klinische studies waarin éénmalig tot 12 mg subcutaan is toegediend, zijn geen systemische bijwerkingen waargenomen. In acute toxiciteitsstudies in ratten en apen zijn symptomen van systemische toxiciteit, zoals hypotensie en bradycardie, alleen waargenomen na intraveneuze toediening van ganirelix in doseringen van respectievelijk meer dan 1 en 3 mg/kg.

In geval van een overdosering, dient de behandeling met Orgalutran (tijdelijk) te worden gestopt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonen van de hypofyse en hypothalamus en analoga, anti-gonadotrofine-releasing hormonen, ATC-code: H01CC01.

Werkingsmechanisme

Orgalutran is een GnRH antagonist die de hypothalamus-hypofyse-gonade as onderdrukt via een competitieve binding aan de GnRH receptoren in de hypofyse. Daardoor vindt een snelle, sterke en reversibele remming plaats van de afgifte van endogene gonadotrofines, zonder voorafgaande stimulatie zoals bij de GnRH agonisten. Na herhaalde toediening van 0,25 mg Orgalutran aan vrouwelijke vrijwilligers, waren de concentraties van LH, FSH en E₂ maximaal respectievelijk 74 %, 32 % en 25 % verlaagd na respectievelijk 4, 16 en 16 uur na de injectie. Binnen twee dagen na de

laatste injectie waren de hormoonwaarden in het serum teruggekeerd naar de waarden vóór de behandeling.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergingen was de gemiddelde behandelingsduur met Orgalutran 5 dagen. Gedurende de behandeling met Orgalutran was de gemiddelde incidentie van LH stijgingen (> 10 IU/l) met gelijktijdige progesteron stijgingen (> 1 ng/ml) 0,3 - 1,2 % in vergelijking met 0,8 % tijdens GnRH agonist behandeling. Er was een tendens naar een verhoogde incidentie van LH en progesteron stijgingen in vrouwen met een hoger lichaamsgewicht (> 80 kg), zonder aantoonbaar effect op het klinisch resultaat. Echter, gebaseerd op het geringe aantal patiënten dat tot nu toe werd behandeld, kan een effect niet worden uitgesloten. In geval van een hoge ovariële respons, als gevolg van een hoge blootstelling aan gonadotrofines in de vroege folliculaire fase of als gevolg van hoge ovariële gevoeligheid, kunnen eerder dan op stimulatiedag 6 premature LH-stijgingen optreden. Op dag 5 beginnen met behandeling met Orgalutran kan deze premature LH-stijgingen voorkomen zonder het klinisch resultaat te beïnvloeden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerde studies met Orgalutran en FSH, waarbij als referentie een GnRH-agonist in een lang protocol werd gebruikt, werd gedurende de eerste dagen van de FSH stimulatie een snellere follicelgroei waargenomen met het Orgalutranregime. Aan het eind van de stimulatie werden met Orgalutran echter iets minder follicels en een lagere oestradiolspiegel waargenomen. Door dit verschil in het patroon van follicelgroei dient de FSH dosis te worden aangepast op basis van het aantal en de grootte van de follicels en niet op basis van de hoeveelheid oestradiol. Er zijn geen overeenkomstige vergelijkende studies met corifollitropine alfa verricht waarbij een GnRH-antagonist- of een lang agonistprotocol is gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na herhaalde subcutane toedieningen van Orgalutran (dagelijkse injectie) waren de farmacokinetische parameters vergelijkbaar met die na een eenmalige subcutane toediening. Na herhaalde toediening van 0,25 mg/dag werden steady-state plasmaconcentraties van ongeveer 0,6 ng/ml bereikt binnen 2 tot 3 dagen.

Farmacokinetische analyse toont een omgekeerde relatie aan tussen lichaamsgewicht en serumconcentraties van Orgalutran.

Absorptie

Na een eenmalige subcutane toediening van 0,25 mg Orgalutran stijgt de serumconcentratie van ganirelix snel en bereikt een piekconcentratie (C_{max}) van ongeveer 15 ng/ml na 1 à 2 uur (t_{max}). De biobeschikbaarheid van Orgalutran na subcutane toediening is ongeveer 91 %.

Biotransformatie

De belangrijkste component in het plasma is ganirelix. Ganirelix is ook de belangrijkste component in de urine, maar de faeces bevatten alleen metabolieten. De metabolieten zijn kleine peptidefragmenten die worden gevormd door enzymatische hydrolyse van ganirelix op bepaalde plaatsen. Het metabolietenprofiel van Orgalutran in de mens is vergelijkbaar met dat in dieren.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt ongeveer 13 uur en de klaring bedraagt ongeveer 2,4 l/uur. De uitscheiding vindt plaats via de faeces (ongeveer 75 %) en de urine (ongeveer 22 %).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens afkomstig uit preklinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Voortplantingsstudies met ganirelix, uitgevoerd bij doseringen van 0,1 tot 10 µg/kg/dag subcutaan in de rat en van 0,1 tot 50 µg/kg/dag subcutaan in het konijn, laten een toename in de resorptie van de embryo's bij de hoogste doseringen zien. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur

Mannitol

Water voor injecties

Natriumhydroxide en azijnzuur kunnen zijn gebruikt om de pH bij te stellen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit (gesiliconiseerd type I glas) voor eenmalig gebruik. De vorgevulde spuit bevat 0,5 ml steriele waterige oplossing die klaar is voor gebruik en is afgesloten met een rubberen zuiger welke geen latex bevat. Elke vorgevulde spuit is voorzien van een naald, **afgedekt met een naaldbescherming van droog natuurlijk rubber/latex dat in contact komt met de naald** (zie rubriek 4.4).

Verpakt in dozen die 1 of 5 vorgevulde spuiten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bekijk de vorgevulde spuit voor gebruik. Gebruik alleen spuiten met een heldere oplossing, zonder deeltjes, van onbeschadigde verpakkingen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/130/001, 1 voorgevulde spuit
EU/1/00/130/002, 5 voorgevulde spuiten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2000
Datum van laatste verlenging: 10 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.