KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
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-pCIPhe[2], D-Pal(3)[3], D-hArg(Et2)[6], L-hArg(Et2)[8],D-Ala[10]]-GnRH elde edilmiştir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum hidroksit.....pH ayarlamak için gerektiği kadar

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. gününde başlanabilmektedir. ORGALUTRAN (0,25 mg), tercihen FSH uygulamasının 6. gününden itibaren başlanarak günde tek doz subkütan yoldan enjekte edilmelidir. Yüksek cevap verenlerde erken LH yükselişi ORGALUTRAN tedavisine 5. günde başlanarak önlenebilir. 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 (bkz. Bölüm 5.1). 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 bacaktan uygulanmalıdır. Lipoatrofi oluşmaması için enjeksiyon yeri değiştirilmelidir. Hasta veya partneri, yeterli eğitim almaları ve bilgi için uzmanlara ulaşabilmeleri koşuluyla ORGALUTRAN enjeksiyonunu kendileri yapabilir. Önceden doldurulmuş enjektörde hava kabarcıkları görülebilir. Bu beklenen bir durumdur ve hava kabarcıklarının çıkarılmasına gerek yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Bu popülasyonda orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili endikasyonu yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili endikasyonu yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yardımcı maddelerden veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi ve Bölüm 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği)
- 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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Aktif alerjik durumlara ait işaret ya da semptomlarının olduğu kadınlarda özel dikkat gösterilmelidir. Pazarlama sonrası deneyim süresince, ilk doz uygulanır uygulanmaz ORGALUTRAN ile aşırı duyarlılık reaksiyonları (jeneralize ve lokal olarak) bildirilmiştir. Bu olaylara anafilaksi (anafilaktik şok dahil olmak üzere), anjiyoödem ve ürtiker dahildir. (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Eğer bir aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüpheleniliyorsa, ORGALUTRAN kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Klinik deneyimin yokluğunda, ciddi alerjik duruma sahip kadınlarda ORGALUTRAN tedavisi önerilmemektedir.

Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS)
Over stimülasyonu sırasında ya da onu takiben, over 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.

Ektopik gebelik
Özellikle IVF (in vitro fertilizasyon) 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.

Konjenital malformasyon
Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) ardından konjenital malformasyon insidansı spontan konsepsiyonlardakine göre daha yüksektir. Bu 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. Sayısı 1000'den fazla yenidoğanın araştırıldığı klinik çalışmalarda, ORGALUTRAN'ın kullanıldığı kontrollü over stimülasyonundan sonra doğan çocuklardaki konjenital malformasyon insidansının, bir GnRH agonistinin kullanılmasının sonrasındaki insidansla benzer olduğu ortaya konulmuştur.

50 kg'ın altındaki ve 90 kg'ın üzerindeki kadınlar
ORGALUTRAN'ın güvenliliği ve etkililiği 50 kg'ın altındaki ve 90 kg'ın üzerindeki kadınlarda araştırılmamıştır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ORGALUTRAN'ın diğer ilaçlarla olan etkileşimi incelenmemiştir. Histamin serbestleştirici ürünler de dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan tıbbi ürünler ile etkileşim olasılığı 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)
ORGALUTRAN gebelik oluşması amacıyla yardımcı üreme teknikleri programlarında kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu uygulanan kadınların tedavisinde ortaya çıkabilecek erken LH artışlarını önlemek için kullanıldığından, bir doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekmemektedir.

Gebelik Dönemi
Gebelikte kullanıma dair klinik veri yoktur.

ORGALUTRAN gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

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

Gebelik süresince ORGALUTRAN kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Ganireliks'in laktasyonda süte salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon süresince ORGALUTRAN kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
ORGALUTRAN'nın üreme yeteneği/fertilite üzerine etkileri Bölüm 4.2'de detaylı olarak anlatılmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi çalışılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki listede, yumurtalık stimülasyonu için rekombinant FSH kullanılan klinik çalışmalarda ORGALUTRAN ile tedavi edilen kadınlarda görülen tüm advers olaylar gösterilmektedir. Yumurtalık stimülasyonu için korifollitropin alfa kullanıldığında ORGALUTRAN ile görülen advers reaksiyonların benzer olması beklenmektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıflarına ve sıklıklarına göre sınıflandırılmaktadır; çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000);çok seyrek (<1/10,000)ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: ORGALUTRAN verilen hastalarda ilk doz uygulanır uygulanmaz (döküntü, yüzde şişme, dispne, anafilaksi (anafilaktik şoku da içeren), anjiyoödem ve ürtiker) aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren pazarlama sonrası vakalar bildirilmiştir. Bir olguda, ilk ORGALUTRAN dozundan sonra daha önceden mevcut bir egzemanın kötüleştiği bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: ORGALUTRAN enjeksiyon yerinde lokal cilt reaksiyonuna yol açabilir (ağırlıklı olarak şişme ile birlikte ya da şişme olmadan 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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 ve 3 mg/kg dozlarında intravenöz ganireliks uygulamasını takiben hipotansiyon ve bradikardi gibi non-spesifik toksik semptomlar gözlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ve hipotalamik hormon ve analogları, anti-gonadotropin salgılatıcı hormon;
ATC kodu: H01CC01

ORGALUTRAN, hipotalamik-hipofizer-gonadal ekseni 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, serum LH, FSH ve E_2 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 over 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 % 0,3-1,2 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. Vücut ağırlığı yüksek kadınlarda (> 80 kg) LH ve Progesteron artış insidansında bir artış eğilimi olduğu gösterilmiş ama bunun klinik sonuç üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Ancak şu ana kadar tedavi edilen hastaların sayısının az olması nedeniyle, etki gözardı edilemez.

Yüksek bir over yanıtı durumunda, erken foliküler fazda gonadotropinlere yüksek oranda maruz kalma ya da yüksek over yanıt verebilirliği sonucunda, erken LH artışları stimülasyonun 6. gününden daha erken ortaya çıkabilir. ORGALUTRAN tedavisinin 5. günde başlatılması, klinik sonuçları etkilemeden erken LH yükselmelerini önleyebilir.

ORGALUTRAN FSH ile kontrollü çalışmalarında, GnRH agonistinin uzun protokolünü referans alarak, 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. Korifollitropin alfa ile GnRH antagonistinin veya uzun agonist protokolünün kullanılmasına benzer karşılaştırmalı çalışma gerçekleştirilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
0,25 mg'lık tekli bir subkütan uygulamayı takiben ganireliks serum düzeyi hızla artmaktadır. Yaklaşık 15 ng/ml'lik (C_{maks}) doruk seviyesine 1-2 saat (t_{maks}) içerisinde ulaşmaktadır.

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.

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

Biyotransformasyon:
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.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 13 saat ve klerensi yaklaşık 2,4 L/saat düzeyindedir. Eliminasyon dışkı (yaklaşık % 75) ve idrar (yaklaşık % 22) yoluyla olur. ORGALUTRAN'ın subkutan uygulamayı takiben biyoyararlanımı yaklaşık % 91'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 niteliği ve içeriği
Steril, kullanıma hazır, 0,5 ml sulu çözelti içeren tek kullanımlık önceden doldurulmuş enjektör (silikonlanmış Tip I cam) bir piston tıpa ile kapatılmıştır.1 ml uzunluğunda önceden doldurulmuş cam bir enjektöre, sert iğne kılıfı ile kapatılan bir iğne takılmıştır.

Kutularda plastik şasede 1 veya 5 önceden doldurulmuş enjektör bulunmaktadır. Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanımdan önce çözelti incelenmelidir. Sadece berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır. Kullanılmamış ürünler veya atık maddeler, Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir..

7. RUHSAT SAHİBİ
Organon Turkey İlaçları Ltd. Şti.
Ayazağa Mah. Azerbaycan Cad.
Vadistanbul – Socar Plaza
1d Blok No:3e İç Kapı No: 13
Sarıyer - İstanbul
Telefon : (212) 268 20 68
Faks : (212) 808 03 31

8. RUHSAT NUMARASI
2022/305

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 02.06.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ