

**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(Et)⁶, L-hArg(Et)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH; das Molekulargewicht beträgt 1.570,4.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orgalutran wird angewendet zur 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 und Art 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-Konzentration 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Orgalutran wurden 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.

Spezielle Patientengruppen**Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Erfahrungen mit der Anwendung von Orgalutran bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor, da diese aus klinischen Studien ausgeschlossen waren. Deshalb ist die Anwendung von Orgalutran bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Orgalutran sollte subkutan, vorzugsweise in den Oberschenkel, verabreicht werden. Um eine Lipoatrophie 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder jedem anderen GnRH-Analogon.
- Mäßige oder schwere Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion.
- Schwangerschaft oder Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungÜberempfindlichkeitsreaktionen

Besondere Vorsicht ist angebracht bei Frauen mit Anzeichen und Symptomen einer akuten Allergie. Im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung wurde, auch bereits bei Anwendung der ersten Dosis, über Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Auf Grund fehlender klinischer Erfahrungen wird die Anwendung von Orgalutran bei Frauen mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen nicht empfohlen.

Latexallergie

Die Verpackung dieses Arzneimittels enthält natürlichen Kautschuklatex, der allergische Reaktionen auslösen kann (siehe Abschnitt 6.5).

Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS)

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.

Ektopische Schwangerschaft

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.

Angeborene Missbildungen

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.

Frauen mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg oder mehr als 90 kg

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orgalutran sind bei Frauen mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg oder mehr als 90 kg nicht erwiesen (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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).

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.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachfolgende Tabelle 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassensystem und Häufigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (mit verschiedenen Symptomen wie Ausschlag, Gesichtsschwellung und Dyspnoe) ¹ Verschlechterung eines vorbestehenden Ekzems ²
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich	Übelkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Lokale Hautreaktion am Injektionsort (vorwiegend Rötung mit oder ohne Schwellung) ³
	Gelegentlich	Krankheitsgefühl

¹ Es wurden Fälle, auch bereits bei Anwendung der ersten Dosis, bei Patientinnen berichtet, denen Orgalutran gegeben wurde.

² Wurde bei einer Patientin nach der ersten Orgalutran Dosis berichtet.

³ In klinischen Studien betrug, nach Angabe der Patientinnen, die Häufigkeit des Auftretens von zumindest einer mäßigen oder schweren lokalen Hautreaktion eine Stunde nach Injektion pro Behandlungszyklus bei Patientinnen, die mit Orgalutran behandelt wurden, 12 % und bei Patientinnen, die subkutan mit einem GnRH-Agonisten behandelt wurden, 25 %. Die lokalen Reaktionen klingen üblicherweise binnen 4 Stunden nach der Anwendung ab.

klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (sehr selten $< 1/10.000$) wurde aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung abgeleitet.

Siehe Tabelle oben

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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.

Wirkmechanismus

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 E₂ 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Follikelphase 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Estradiols. Ähnliche Vergleichsstudien zur Anwendung von Corifollitropin alfa in einem GnRH-Antagonisten- oder langen GnRH-Agonistenprotokoll wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter nach subkutaner Mehrfachdosierung (täglich eine Injektion) sind mit jenen nach einmaliger subkutaner Dosierung vergleichbar. Nach wiederholter Gabe von 0,25 mg/Tag wurden Steady-State-Spiegel von ungefähr 0,6 ng/ml innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht.

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

Resorption

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 Bioverfügbarkeit von Orgalutran nach subkutaner Applikation beträgt ungefähr 91 %.

Biotransformation

Die im Plasma zirkulierende Hauptkomponente ist Ganirelix. Ganirelix ist auch die Hauptkomponente, die im Harn gefunden wurde. Die Fäzes 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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ungefähr 13 Stunden und die Clearance ungefähr 2,4 l/h. Die Ausscheidung erfolgt über die Fäzes (ungefähr 75 %) und den Urin (ungefähr 22 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionsstudien mit Ganirelix in subkutan verabreichten Dosen von 0,1 bis

10 µg/kg/Tag an Ratten und 0,1 bis 50 µg/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 latexfreien Gummikolben verschlossen sind. An jeder Orgalutran Fertigspritze ist eine Nadel befestigt, die durch einen **Nadel-schutz aus natürlichem Kautschuklatex verschlossen ist** (siehe Abschnitt 4.4).

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. Benützen Sie nur Injektionsspritzen aus unbeschädigten Packungen mit klarer, partikelfreier Lösung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

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 letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD
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

FACH-9000056-0002

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt