

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ОРГАЛУТРАН®**

**(ORGALUTRAN®)**

### **Склад:**

діюча речовина: ganirelix;

1 попередньо наповнений шприц містить 0,5 мл водного розчину 0,5 мг/мл ганіреліксу ацетату (у перерахуванні на вільну основу);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота оцтова льодяна, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий, безбарвний водний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоніст гонадотропін-рилізінг гормону.

Код АТХ Н01С С01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії.

Оргалутран® є антагоністом гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), який модулює гіпоталамо-гіпофізарно-гонадальну систему шляхом конкурентного зв'язування з рецепторами ГнРГ у гіпофізі. Унаслідок цього відбувається швидке повне та зворотне пригнічення вивільнення ендогенних гонадотропінів без попередньої стимуляції, як це спостерігається при введенні агоністів ГнРГ. Після багаторазового введення 0,25 мг препарату Оргалутран® жінкам концентрації ЛГ (лютеїнізуючого гормону), ФСГ (фолікулостимулюючого гормону) та Е<sub>2</sub> (естрадіолу) у сироватці крові максимально зменшувались на 74 %, 32 % і 25 % через 4, 16 і 16 годин після ін'єкції відповідно. Рівень гормонів у сироватці крові відновлювався до початкових значень протягом 2 днів після останньої ін'єкції.

#### Фармакодинамічні ефекти.

Середня тривалість лікування препаратом Оргалутран® у дозі 0,25 мг на добу у пацієнок, які проходять процедуру контрольованої стимуляції яєчників, становить 5 днів. Під час лікування препаратом Оргалутран® середня частота підвищення рівня ЛГ (> 10 МО/л) з одночасним збільшенням концентрації прогестерону (> 1 нг/мл) становить 0,3–1,2 %, що можна порівняти з аналогічним показником агоністів ГнРГ (0,8 %). Спостерігалася тенденція до збільшення кількості випадків підвищення концентрації ЛГ і прогестерону у жінок з більш високою масою тіла (> 80 кг), але це не впливало на клінічний результат. Проте, ґрунтуючись на невеликій кількості пацієнтів, які отримували лікування до теперішнього часу, такий вплив не може бути

виключений.

У випадку високої оваріальної відповіді, що виникає в результаті високої експозиції гонадотропінів або високої реактивності яєчників, передчасне підвищення ЛГ може спостерігатися раніше 6-го дня стимуляції. Початок лікування препаратом Оргалутран® на 5-й день стимуляції може попередити таке передчасне підвищення ЛГ без подальшого впливу на клінічний результат.

#### Клінічна ефективність та безпека.

У контрольованих дослідженнях застосування препарату Оргалутран® із ФСГ при використанні протоколу тривалого застосування агоніста ГнРГ як еталону, лікування за допомогою схеми препаратом Оргалутран® призводило до більш швидкого росту фолікулів упродовж перших днів стимуляції, але остаточна кількість зростаючих фолікулів була дещо меншою і вони продукувались, в середньому, менше естрадіолу. Така різниця у характері росту фолікулів вимагає, щоб корекція дози ФСГ залежала від кількості і розміру зростаючих фолікулів, а не від концентрації естрадіолу в циркулюючій крові. Аналогічні порівнювальні дослідження корифолітропіну альфа із застосуванням антагоніста ГнРГ або протоколу тривалого застосування агоністів не проводилися.

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетичні показники після багаторазового підшкірного введення препарату Оргалутран® (ін'єкція 1 раз на добу) подібні до показників після одноразового підшкірного введення. Після багаторазового введення 0,25 мг на добу постійний рівень концентрації у крові приблизно 0,6 нг/мл досягається протягом 2-3 днів.

Фармакокінетичний аналіз свідчить про зворотний взаємозв'язок між масою тіла і концентрацією препарату Оргалутран® у сироватці крові.

#### Абсорбція.

Протягом перших 1-2 годин ( $t_{max}$ ) після одноразового підшкірного введення 0,25 мг препарату Оргалутран® спостерігається швидке зростання концентрації ганіреліксу у сироватці крові з максимальним значенням ( $C_{max}$ ) приблизно 15 нг/мл. Біодоступність препарату Оргалутран® після підшкірного введення становить приблизно 91 %.

#### Метаболічний профіль.

Основним компонентом, сполукою, що є у плазмі крові, є ганірелікс. Ганірелікс є також основною сполукою, що виводиться із сечею. З калом виводяться тільки метаболіти. Метаболіти являють собою невеликі пептидні фрагменти, які утворюються шляхом ферментативного гідролізу ганіреліксу в обмежених ділянках. Метаболічний профіль препарату Оргалутран® у людей подібний до того, який спостерігався у тварин.

#### Виведення.

Період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становить близько 13 годин, а кліренс – приблизно 2,4 л/год. Препарат виводиться разом з калом (приблизно 75 %) та сечею (приблизно 22 %).

#### Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані свідчать про відсутність специфічного ризику для людини, виходячи з

результатів досліджень з фармакологічної безпеки, токсичності при застосуванні повторних доз та генотоксичності.

Дослідження репродуктивної функції, що проводилися із застосуванням ганіреліксу в дозах від 0,1 до 10 мкг/кг/добу (підшкірно) у щурів і в дозах від 0,1 до 50 мкг/кг/добу (підшкірно) у кролів, продемонстрували підвищення частоти резорбції плода в групах застосування максимальних доз. Тератогенних ефектів не спостерігалось.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Попередження передчасного підйому рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у жінок, яким проводять контрольовану гіперстимуляцію яєчників (КГЯ) з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

У клінічних дослідженнях препарат Оргалутран® застосовували з рекомбінантним людським фолікулостимулюючим гормоном (рФСГ) або корифолітропіном альфа, стимулятором фолікулів пролонгованої дії.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин, перерахованих у розділі «Склад».
- Підвищена чутливість до ГнРГ або до інших його аналогів.
- Порушення функції нирок або печінки помірного або тяжкого ступеня тяжкості.
- Вагітність або період годування груддю.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії препарату Оргалутран® з іншими лікарськими засобами не проводилися. Не можна виключити імовірність взаємодії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно, включаючи препарати, що вивільняють гістамін.

#### ***Особливості застосування.***

##### Реакції гіперчутливості

Необхідно бути особливо обережними при застосуванні препарату для лікування жінок з ознаками і симптомами активних алергічних станів.

Випадки реакцій гіперчутливості (як генералізованих, так і місцевих) були зареєстровані при застосуванні вже першої дози препарату Оргалутран® під час постмаркетингового спостереження. Ці випадки включали анафілаксію (включаючи анафілактичний шок), ангіоневротичний набряк і кропив'янку (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо підозрюється реакція гіперчутливості, застосування препарату Оргалутран® слід припинити і призначити відповідне лікування.

Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату Оргалутран® не рекомендується призначати його жінкам з тяжкими алергічними захворюваннями.

## Алергія на латекс

Захисний ковпачок голки цього лікарського засобу містить натуральний сухий каучук/латекс, який контактує з препаратом і може спричинити алергічні реакції (див. розділ «Упаковка»).

## Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)

Під час проведення стимуляції яєчників або після неї можливе виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Ризик появи цього ускладнення слід враховувати при проведенні стимуляції гонадотропінами. При СГЯ необхідно проводити симптоматичне лікування (спокій, внутрішньовенне введення електролітних або колоїдних розчинів, гепарину).

## Позаматкова вагітність

Оскільки безплідні жінки, які отримують процедури допоміжної репродукції, і особливо екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), часто мають порушення функції фаллопієвих труб, імовірність позаматкової вагітності у них може збільшуватися. Важливо якомога раніше провести ультразвукове дослідження для підтвердження того, що вагітність є внутрішньоматковою.

## Вроджені вади

Імовірність вроджених вад після застосування ДРТ може бути дещо вищою, ніж при спонтанному зачатті. Це, як вважається, пов'язано з деякими особливостями батьків (наприклад, вік матері, характеристики сперми) та з вищою імовірністю багатоплідної вагітності після застосування ДРТ. У клінічних дослідженнях за участю понад 1000 новонароджених було продемонстровано, що частота виникнення вроджених вад у дітей, народжених після КГЯ із застосуванням препарату Оргалутран<sup>®</sup>, збігається з відповідними показниками, про які повідомлялося після КГЯ із застосуванням антагоністів ГнРГ.

## Жінки з масою тіла менш ніж 50 кг або більш ніж 90 кг

Безпека та ефективність застосування препарату Оргалутран<sup>®</sup> не були встановлені у жінок з масою тіла менш ніж 50 кг або більш ніж 90 кг (див. підрозділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Немає відповідних даних про застосування препарату в період вагітності.

У дослідженнях на тваринах введення ганіреліксу під час імплантації призводило до резорбції плода (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Значення цих даних для людини не встановлено.

*Годування груддю.*

Невідомо чи проникає ганірелікс у грудне молоко.

Застосування препарату Оргалутран<sup>®</sup> протипоказано в період вагітності та годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими*

механізмами.

Вплив препарату Оргалутран® на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не досліджувався.

### **Спосіб застосування та дози.**

Оргалутран® повинен призначати тільки спеціаліст, який має досвід лікування безпліддя.

#### *Дозування.*

Оргалутран® застосовується для попередження раннього підвищення секреції ЛГ у жінок, яким проводиться контрольована стимуляція яєчників. КГЯ за допомогою ФСГ або корифолітропіну альфа можна розпочинати на 2-й або 3-й день менструального циклу. Оргалутран® (0,25 мг) слід вводити підшкірно, 1 раз на добу, починаючи з 5-го або 6-го дня застосування корифолітропіну альфа. Початок застосування препарату Оргалутран® залежить від оваріальної відповіді, що включає кількість і розмір зростаючих фолікулів та/або кількості естрадіолу в циркулюючій крові. Початок лікування препаратом Оргалутран® може бути відстрочений при відсутності фолікулярного росту, хоча клінічний досвід ґрунтується на застосуванні препарату на 5-й або 6-й день стимуляції.

Оргалутран® та ФСГ необхідно вводити приблизно в один і той самий час. Препарати не можна змішувати в одному шприці, їх потрібно вводити в різні ділянки тіла.

Дозу ФСГ слід підбирати залежно від кількості і розміру прогресуючих фолікулів, а не від концентрації естрадіолу у крові (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Щоденне застосування препарату Оргалутран® необхідно продовжувати до моменту утворення достатньої кількості фолікулів відповідного розміру. Остаточне дозрівання фолікулів можна викликати введенням препарату людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ).

#### *Вибір часу останньої ін'єкції.*

Враховуючи період напіввиведення ганіреліксу, інтервал між двома ін'єкціями препарату Оргалутран®, так само як і інтервал між останньою ін'єкцією препарату Оргалутран® та ін'єкцією ЛХГ, не має перевищувати 30 годин, оскільки у випадку збільшення інтервалу може виникнути передчасний пік ЛГ. Тому якщо розчин Оргалутран® ввести вранці, то таке лікування слід продовжувати протягом усього періоду лікування гонадотропіном, включаючи день ініціації овуляції. Якщо ін'єкції препарату Оргалутран® вводять у другій половині дня, то останній раз Оргалутран® необхідно ввести у другій половині дня, за день до ініціації овуляції.

Оргалутран® є безпечним та ефективним для пацієнток, які пройшли численні цикли лікування.

Необхідність підтримки лютеїнової фази в циклах лікування, що включають препарат Оргалутран®, не вивчалася. У клінічних дослідженнях підтримка лютеїнової фази проводилася згідно з практикою дослідних центрів або відповідно до клінічного протоколу.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Порушення функції нирок і печінки.*

Досвід застосування препарату Оргалутран® у пацієнтів з порушенням функції нирок і печінки

відсутній, оскільки такі пацієнти були виключені з клінічних досліджень. Тому застосування препарату Оргалутран® протипоказано пацієнтам із порушеннями функції нирок помірного та важкого ступеня, а також пацієнтам із порушеннями функції печінки.

### *Діти.*

Застосування препарату Оргалутран® дітям не відповідає показанням.

### *Спосіб введення.*

Оргалутран® необхідно вводити підшкірно, бажано у стегно. Місце ін'єкції слід змінювати для попередження ліпоатрофії. Пацієнтка або її партнер можуть вводити Оргалутран® самостійно, за умови проведення лікарем детального інструктажу і можливості отримання консультації у спеціаліста.

У попередньо наповненому шприці можуть бути помітні бульбашки повітря. Це очікувано, і видалення бульбашок повітря не потрібно.

### *Інструкції щодо введення.*

Перед застосуванням слід перевірити розчин. Використовувати тільки прозорий, що не містить сторонніх домішок розчин. Невикористаний розчин та відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

### *Підготування місця введення*

Ретельно вимити руки водою з милом. Для знищення бактерій на поверхні шкіри обробити місце ін'єкції тампоном, змоченим у спирті.

### *Введення голки*

Зняти з голки ковпачок. Великим і вказівним пальцями взяти шкіру у складку. Ввести голку в основу стиснутої шкіри під кутом 45° до її поверхні. Після кожної ін'єкції необхідно міняти місце введення препарату.

### *Перевірка правильного положення голки*

Обережно відтягнути поршень на себе для перевірки правильного положення голки. Якщо у шприці з'явилася кров, це означає, що голка потрапила у кровоносну судину, в такому разі вводити препарат не можна. Слід витягнути голку зі шприцом і до місця ін'єкції прикласти тампон з дезінфікуючим розчином на 1-2 хв.

Почати введення препарату новим шприцом.

Якщо голку було введено правильно, то повільно, з однаковою силою необхідно натиснути на поршень, щоб ввести розчин підшкірно і не спричинити пошкодження тканини.

Швидко витягнути шприц з голкою і притиснути до місця ін'єкції тампон з дезінфікуючим розчином. Використати шприц можна тільки один раз.

### Заходи, які треба вживати у разі, коли час введення препарату був пропущений

Не можна вводити подвійну дозу препарату, щоб компенсувати пропущену ін'єкцію. Якщо пацієнтка пропустила ін'єкцію, то слід зробити її одразу, як тільки вона згадала про це. Якщо затримка із введенням препарату триває більш ніж 6 годин (тобто інтервал між двома введеннями препарату перевищує 30 годин), то пацієнтка повинна зробити ін'єкцію і звернутися за порадою до лікаря.

**Діти.** Препарат не застосовують дітям.

### **Передозування.**

Передозування може збільшувати тривалість дії препарату. У випадку передозування введення препарату Оргалутран® слід (тимчасово) припинити.

Немає достатніх даних щодо гострої токсичності препарату Оргалутран® у людей. Клінічні дослідження при підшкірному введенні препарату Оргалутран® у разових дозах до 12 мг не виявили системних побічних реакцій. Під час досліджень гострої токсичності у щурів та мавп симптоми неспецифічної токсичності спостерігалися лише після внутрішньовенного введення ганіреліксу понад 1 та 3 мг/кг відповідно.

### **Побічні реакції.**

*Загальна характеристика профілю безпеки.*

У таблиці нижче вказані всі побічні реакції, що виникали у жінок при лікуванні препаратом Оргалутран® у ході клінічних досліджень із застосуванням рФСГ для стимуляції яєчників. Передбачається, що при застосуванні препарату Оргалутран® із корифолітропіном альфа можуть виникати такі самі реакції.

*Таблиця побічних реакцій.*

Побічні реакції класифіковані за класами систем органів та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Частота реакцій гіперчутливості (дуже рідко,  $< 1/10000$ ) встановлена в ході постмаркетингового спостереження.

| Клас системи органів                                                              | Частота    | Побічна реакція                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку імунної системи                                                  | Дуже рідко | Реакції гіперчутливості (включаючи висипання, набряк обличчя, диспное, анафілаксію (включаючи анафілактичний шок), ангіоневротичний набряк та кропив'янку) <sup>1</sup><br>Погіршення стану при екземі <sup>2</sup> |
| Порушення з боку нервової системи                                                 | Нечасто    | Головний біль                                                                                                                                                                                                       |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту                                        | Нечасто    | Нудота                                                                                                                                                                                                              |
| Порушення загального стану та стани, пов'язані зі способом застосування препарату | Дуже часто | Місцеві реакції шкіри в місці ін'єкції (переважно почервоніння, з або без набряку) <sup>3</sup>                                                                                                                     |
|                                                                                   | Нечасто    | Нездужання                                                                                                                                                                                                          |

<sup>1</sup>Про такі випадки повідомлялося вже після застосування першої дози у пацієнток, яким

вводили Оргалутран®.

<sup>2</sup>Повідомлялося у однієї пацієнтки після введення першої дози препарату Оргалутран®.

<sup>3</sup>У клінічних дослідженнях (через 1 годину після ін'єкції) вірогідність появи принаймні одного випадку місцевої реакції шкіри (помірного або важкого ступеня тяжкості) становила 12 % у пацієнток, які отримували Оргалутран®, і 25 % – у пацієнток, яким підшкірно вводили агоніст ГнРГ. Ці місцеві реакції, як правило, зникали через 4 години після введення препарату.

#### Окремі побічні реакції

Інші побічні реакції були пов'язані з проведенням контрольованої гіперстимуляції яєчників при ДРТ і включали біль у відділі таза, здуття живота, синдром гіперстимуляції яєчників (див. розділ «Особливості застосування»), ектопічну вагітність та спонтанний аборт.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі 2–30 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Через відсутність досліджень несумісності цей препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

#### **Упаковка.**

Одноразовий попередньо наповнений шприц з силіконізованого скла типу I, що містить 0,5 мл стерильного, готового для застосування водного розчину, закритий гумовим ущільнювачем, який не містить латексу. До кожного попередньо наповненого шприца приєднується голка, яка закрита захисним ковпачком з натурального сухого каучука/латекса, який контактує з препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).

Кожен попередньо наповнений шприц з голкою вкладений у відкритий пластиковий лоток; по 5 лотків у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Н.В. Органон, Нідерланди/N.V. Organon, the Netherlands.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

5349 АВ Осс, Клоостерштраат 6, Нідерланди/Kloosterstraat 6, 5349 АВ Oss, the Netherlands (юридична адреса).

Моленштраат 110, 5342 СС Осс, Нідерланди/Molenstraat 110, 5342 СС Oss, the Netherlands (адреса місця провадження діяльності).