

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ORGALUTRAN[®]
acetato de ganirelix

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de

- 0,25 mg em embalagem com 1 seringa preenchida descartável contendo 0,5 mL de solução.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

ORGALUTRAN[®] 0,25 mg/0,5 mL:

Cada seringa (0,5 mL) contém 0,25 mg de acetato de ganirelix (calculado como base livre).

Excipientes: manitol, ácido acético e hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção do aumento prematuro de hormônio luteinizante em mulheres submetidas à hiperestimulação ovariana em técnicas de reprodução assistida.

Em estudos clínicos, ORGALUTRAN[®] foi utilizado com hormônio foliculo estimulante recombinante (FSHrec).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Após a administração de doses múltiplas de 0,25 mg de ORGALUTRAN[®] à voluntárias, as concentrações séricas de hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculo estimulante (FSH) e estradiol (E₂) apresentaram redução máxima de 74%, 32% e 25% após 4, 16 e 16 horas da injeção, respectivamente. Os níveis séricos hormonais retornaram aos valores de pré-tratamento dentro de dois dias após a última injeção.

Em pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada, a duração média do tratamento com ORGALUTRAN[®] foi de 5 dias. Durante o tratamento com ORGALUTRAN[®], a incidência média de aumentos de LH (> 10 UI/L) com aumento concomitante de progesterona (> 1 ng/mL) foi de 1,2% comparada a 0,8% durante tratamento com agonista GnRH. Ocorreram aumentos precoces de LH, antes do início de ORGALUTRAN[®] no 6º dia da estimulação, especialmente em pacientes que apresentaram resposta elevada. Esses aumentos não afetaram o resultado clínico. Nessas pacientes, a produção de LH foi rapidamente suprimida após a primeira administração de ORGALUTRAN[®].

Em estudos controlados com ORGALUTRAN[®], utilizando um protocolo longo de agonista GnRH como referência, o tratamento com o regime de ORGALUTRAN[®] resultou em um crescimento folicular mais rápido durante os primeiros dias da estimulação, mas o coorte final de crescimento de foliculos foi ligeiramente menor e produziu, em média, menos estradiol. Esse padrão diferente de crescimento folicular requer que os ajustes de dose de FSH sejam baseados no número e tamanho dos foliculos em crescimento, ao invés da quantidade de estradiol circulante.

Referências bibliográficas:

- Oberye J.J.L., Mannaerts B.M.J.L., Huisman J.A.M., Timmer C.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril*; 1999;1006-12.
- The European Orgalutran[®] Study Group. Treatment with gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum. Reprod.*; 2000: 1490-8.
- Kilani Z., Dakkak A., Shaban M., Ghunaim S. P-047. The efficacy of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Orgalutran (ganirelix) in women undergoing ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection, using triptorelin in a long protocol as a reference treatment. *Hum. Reprod.* 1999; 14 (Abstr Book 1): 163-4.
- Obruca A., Fischl F., Huber J. The efficacy of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Orgalutran (ganirelix) in women undergoing ovarian stimulation for *in-vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.* 1999; 14 (Abstr Book 1): 266.
- North American ganirelix Study Group. Results of a prospective, randomized, multicentre study of a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonist-Org 37462 (ganirelix acetate) treatment in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH). *Fertil Steril* 1999; 72 (Suppl 1): S11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina; código ATC: H01CC01.

ORGALUTRAN[®] é um antagonista do GnRH que modula o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal ligando-se competitivamente aos receptores de GnRH na hipófise. Como resultado, ocorre uma supressão rápida, profunda e reversível das gonadotrofinas endógenas, sem estimulação inicial, como a induzida pelos agonistas GnRH.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração subcutânea de uma dose única de 0,25 mg, os níveis séricos de ganirelix aumentaram rapidamente e atingiram níveis de pico (C_{max}) de aproximadamente 15 ng/mL dentro de 1 a 2 horas (t_{max}). A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) é de aproximadamente 13 horas e a depuração é de aproximadamente 2,4 L/h. A excreção ocorre pelas fezes (aproximadamente 75%) e pela urina (aproximadamente 22%). A biodisponibilidade de ORGALUTRAN[®] após a administração subcutânea é de aproximadamente 91%.

Os parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas subcutâneas de ORGALUTRAN® (uma injeção diária) foram similares àqueles após uma única dose subcutânea. Após doses repetidas de 0,25 mg/dia, foram atingidos níveis de estado de equilíbrio de aproximadamente 0,6 ng/mL dentro de 2 a 3 dias.

A análise farmacocinética indica uma relação inversa entre o peso corpóreo e as concentrações séricas de ORGALUTRAN®.

Perfil metabólico: o principal componente circulante no plasma é ganirrelix, que é também o principal composto encontrado na urina. As fezes contêm apenas metabólitos, que são pequenos fragmentos peptídicos formados por hidrólise enzimática de ganirrelix em locais restritos. O perfil metabólico de ORGALUTRAN® em humanos foi similar ao encontrado em animais.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não mostram nenhum risco especial para humanos, tendo por base a segurança farmacológica, a toxicidade e a genotoxicidade de doses repetidas.

Estudos sobre reprodução realizados com ganirrelix em doses subcutâneas de 0,1 a 10 mcg/kg/dia em ratos e de 0,1 a 50 mcg/kg/dia em coelhos, mostraram aumento na reabsorção da ninhada nos grupos de doses mais altas. Não foram observados efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- hipersensibilidade ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou a qualquer outro análogo do GnRH.
- comprometimento grave ou moderado da função renal ou hepática.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres durante a gravidez ou lactação.

Até o momento não há dados sobre a exposição de pacientes grávidas a ganirrelix. Em animais, a exposição ao ganirrelix no momento da implantação resultou na reabsorção da ninhada (ver item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos"). Não se conhece a relevância desses dados para humanos.

Não há dados sobre a excreção de ganirrelix no leite materno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter cuidado especial em mulheres com sinais e sintomas de condições alérgicas ativas. Casos de reações de hipersensibilidade até mesmo após à primeira dose, foram relatados durante a vigilância pós-comercialização (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Na ausência de experiência clínica, não se recomenda o tratamento com ORGALUTRAN® em mulheres com condições alérgicas graves.

O protetor da agulha desse medicamento contém látex natural, que pode causar reação alérgica (ver item "7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO").

Durante ou após a estimulação ovariana pode ocorrer síndrome de hiperestimulação ovariana, que deve ser considerada um risco intrínseco da estimulação gonadotrófica. Seu tratamento deve ser sintomático, por ex., com repouso, infusão intravenosa de soluções eletrolíticas ou colóides e heparina.

Uma vez que as mulheres inférteis que se submetem à reprodução assistida, particularmente à fertilização *in vitro*, frequentemente apresentam anomalias tubárias, a incidência de gestações ectópicas pode ser aumentada. É importante a confirmação precoce, por ultrassonografia, de que a gestação é intrauterina.

A incidência de má formações congênitas após o uso de técnicas de reprodução assistida pode ser ligeiramente maior do que após concepção espontânea. Acredita-se que esse pequeno aumento da incidência esteja relacionado a diferenças de características dos pais (por ex., idade materna, características do esperma) e à maior incidência de gestações múltiplas após técnica de reprodução assistida. Não há indícios de que o uso de antagonistas de GnRH durante as técnicas de reprodução assistida esteja associado a um aumento do risco de má formações congênitas. Nos estudos clínicos, as pesquisas envolvendo mais de 1000 recém-nascidos demonstraram que a incidência de má formações congênitas em crianças que nasceram após tratamento de hiperestimulação ovariana controlada utilizando ORGALUTRAN® é comparável àquela relatada após o emprego de um agonista de GnRH.

A segurança e a eficácia de ORGALUTRAN® não foram estabelecidas em mulheres com peso inferior a 50 kg ou superior a 90 kg.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

ORGALUTRAN® é medicamento de uso adulto, não sendo indicado para uso pediátrico ou geriátrico.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foi estudado o efeito de ORGALUTRAN® sobre a habilidade de dirigir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram investigadas interações de ORGALUTRAN® com outros medicamentos, por isso não podem ser excluídas interações com medicamentos utilizados rotineiramente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ORGALUTRAN® é uma solução aquosa clara e incolor.

A seringa preenchida é descartável e contém 0,5 mL de solução aquosa estéril pronta para uso, fechada por um êmbolo de borracha que não contém látex. Cada seringa apresenta uma agulha afiada, **cujo protetor é feito de látex de borracha natural** (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ORGALUTRAN[®] deve ser prescrito somente por um especialista no tratamento de infertilidade.

Posologia

ORGALUTRAN[®] é utilizado na prevenção do aumento prematuro de hormônio luteinizante em mulheres submetidas à hiperestimulação ovariana controlada. A hiperestimulação ovariana controlada com FSH pode começar no 2º ou 3º dia da menstruação. ORGALUTRAN[®] (0,25 mg) deve ser injetado por via subcutânea uma vez ao dia, iniciando em geral no 6º dia da administração de FSH. Em pacientes que apresentam resposta acentuada, uma elevação precoce de LH pode ser prevenida iniciando-se o tratamento com ORGALUTRAN[®] no 5º dia. O início da administração de ORGALUTRAN[®] deve ser retardado na ausência de crescimento folicular.

ORGALUTRAN[®] e FSH devem ser administrados aproximadamente ao mesmo tempo. Entretanto, as preparações não devem ser misturadas e devem ser utilizados locais de injeção diferentes.

Os ajustes de dose de FSH devem se basear no número e tamanho dos folículos em crescimento ao invés da quantidade circulante de estradiol (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas”). O tratamento diário com ORGALUTRAN[®] deve ser continuado até o dia em que estiverem presentes folículos suficientes de tamanho adequado. A maturação final dos folículos pode ser induzida pela administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Devido ao tempo de meia-vida do ganirelix, o tempo entre duas injeções de ORGALUTRAN[®], bem como o tempo entre a última injeção de ORGALUTRAN[®] e a injeção de hCG não deve exceder 30 horas, caso contrário, pode ocorrer um pico prematuro de LH. Dessa forma, **quando ORGALUTRAN[®] for injetado pela manhã**, o tratamento deve ser continuado durante o período de tratamento com gonadotrofina, incluindo o dia do desencadeamento da ovulação. **Quando ORGALUTRAN[®] for injetado à tarde**, a última injeção deve ser administrada na tarde anterior ao dia da ovulação.

ORGALUTRAN[®] mostrou-se seguro e eficaz em pacientes submetidas a ciclos de tratamento múltiplo.

Deve ser dado suporte na fase lútea de acordo com a prática do centro médico de reprodução assistida.

Método de administração

ORGALUTRAN[®] deve ser administrado por via subcutânea, preferivelmente na parte superior da perna. A solução deve ser inspecionada antes do uso. Não utilizar se a solução contiver partículas ou estiver turva. O local da injeção deve variar para prevenir lipatrofia. A própria paciente ou seu parceiro podem aplicar ORGALUTRAN[®], desde que adequadamente instruídos por um especialista no tratamento de infertilidade e tenham acesso a aconselhamento médico. A seringa é descartável e qualquer porção não utilizada da solução deve ser descartada de acordo com normas apropriadas.

Incompatibilidades: Na ausência de estudos de incompatibilidade, esse produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios gerais e condições no local de administração

ORGALUTRAN[®] pode causar uma reação local na pele no local da injeção (predominantemente vermelhidão, com ou sem edema). Em estudos clínicos, uma hora após a injeção, a incidência de pelo menos uma reação local de pele moderada ou grave por ciclo de tratamento, como relatado pelas pacientes, foi de 12% nas tratadas com ORGALUTRAN[®] e de 25% nas tratadas com um agonista GnRH por via subcutânea. As reações locais geralmente desaparecem dentro de 4 horas após a administração. Mal-estar foi relatado por 0,3% das pacientes.

Distúrbios do sistema imune

Muito raramente foram relatados na pós-comercialização, casos de reações de hipersensibilidade (incluindo vários sintomas como exantema, edema de face e dispneia), até mesmo após a primeira dose, entre pacientes que receberam ORGALUTRAN[®].

Distúrbios do sistema nervoso

Cefaleia (0,4%).

Distúrbios gastrointestinais

Náusea (0,5%).

Outros efeitos indesejáveis são relacionados ao tratamento de hiperestimulação ovariana controlada em técnicas de reprodução assistida, notadamente dor pélvica, distensão abdominal, síndrome de hiperestimulação ovariana, gestação ectópica e aborto espontâneo (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose em humanos pode resultar em prolongamento da duração de ação. Nesse caso, o tratamento com ORGALUTRAN[®] deve ser (temporariamente) descontinuado.

Não estão disponíveis dados sobre a toxicidade aguda de ORGALUTRAN[®] em humanos, mas é improvável que ocorram reações tóxicas. Estudos clínicos com administração subcutânea de ORGALUTRAN[®] em doses únicas de até 12 mg não mostraram efeitos sistêmicos indesejáveis. Em estudos de toxicidade aguda em ratos e macacos, sintomas tóxicos não específicos foram observados somente após administração intravenosa de ganirelix acima de 1 e 3 mg/kg, respectivamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0097

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615

Registrado e importado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough
0800-7042590
centralderelacionamento@spcorp.com

Fabricado por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg, Alemanha

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161 – Sousas, Campinas/SP

Venda sob prescrição médica

RA 2450 CCDS 6 (ref 5)
ORGALUTRAN_BU 06_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/JUL/2017.

