

ИНСТРУКЦИЯ

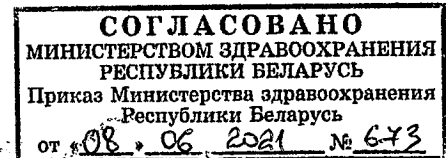
по медицинскому применению лекарственного средства

Оргалутран®**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Оргалутран®**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ганиреликс.**ОПИСАНИЕ**

Прозрачный бесцветный водный раствор

СОСТАВ

Один предварительно заполненный шприц содержит:

Активное вещество: ганиреликса ацетат 0,25 мг в 0,5 мл водного раствора.*Вспомогательные вещества:* маннитол, уксусная кислота ледяная 99%, натрия гидроксид и/или уксусная кислота, вода для инъекций.**ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги. Антагонисты гонадотропин-релизинг гормона.

Код АТС: N01C C01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**

Оргалутран® является антагонистом ГнРГ (гонадотропин-релизинг гормона), который регулирует систему гипоталамус-гипофиз-половые железы путем связывания с рецепторами ГнРГ в половых железах. В результате происходит быстрое, сильное и обратимое подавление эндогенных гонадотропинов, без начальной стимуляции, которая индуцируется агонистами ГнРГ. После многократного применения препарата Оргалутран® в дозе 0,25 мг женщинами-добровольцами концентрации ЛГ, ФСГ и E₂ в сыворотке крови максимально повышались на 74%, 32% и 25% через 4, 16 и 16 часов после инъекции, соответственно. Уровни гормонов в сыворотке крови возвращались к исходным показателям на протяжении 2 дней после последней инъекции.

У пациенток, которым проводилась контролируемая стимуляция яичников, средняя длительность применения препарата Оргалутран® составляла 5 дней. На протяжении лечения препаратом Оргалутран® средняя частота повышения ЛГ (>10 МЕ/л) с одновременным повышением уровня прогестерона (> 1 нг/мл) составляла 0,3 - 1,2% по сравнению с 0,8% в ходе лечения агонистами ГнРГ.

Была замечена тенденция к увеличению количества случаев повышения ЛГ с одновременным повышением уровня прогестерона у женщин с более высокой массой тела (> 80 кг), при этом влияния на клинический ответ на лечение не наблюдалось. Тем не менее, основываясь на небольшом количестве пациентов, получавших лечение до настоящего времени, подобное влияние не может быть исключено. В случае высокого ответа яичников в результате высокого воздействия гонадотропинов в ранней фолликулярной фазе, либо в результате повышенной реакции яичников, преждевременное повышение ЛГ может произойти раньше, чем на 6-й день стимуляции. Начало лечения Оргалутраном® на 5-й день может предотвратить преждевременное повышение уровня ЛГ без влияния на клинический результат

У таких пациенток выработка ЛГ быстро подавлялась после первого введения препарата Оргалутран®.

В контролируемых исследованиях с применением препарата Оргалутран®, использующих в качестве стандарта длинный протокол с применением агонистов ГнРГ,

лечение препаратом Оргалутран® сопровождалось более быстрым фолликулярным ростом на протяжении первых дней стимуляции, но окончательное поколение растущих фолликулов было несколько меньшим и продуцировало, в среднем, меньше эстрадиола. Такой отличающийся характер роста фолликулов требует, чтобы коррекция дозы ФСГ зависела от количества и размеров растущих фолликулов, а не от количества эстрадиола в циркулирующей крови.

Фармакокинетика

После разового подкожного введения 0,25 мг препарата, уровни ганиреликса в сыворотке крови повышаются быстро, с достижением максимальной концентрации (C_{max}) около 15 нг/мл на протяжении 1–2 часов (t_{max}). Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет приблизительно 13 часов, а клиренс – приблизительно 2,4 л/час. Препарат выводится с калом (приблизительно 75%) и мочой (приблизительно 22%). Биодоступность препарата Оргалутран® после подкожного введения составляет приблизительно 91%.

Фармакокинетические показатели после многократного подкожного введения препарата Оргалутран® (одна инъекция в сутки) были аналогичными показателям после подкожного введения разовой дозы. После повторного введения в дозе 0,25 мг в сутки, уровни равновесного состояния, равные приблизительно 0,6 нг/мл, достигались на протяжении 2–3 дней.

Фармакокинетический анализ указывает на существование обратной зависимости между массой тела и концентрациями препарата Оргалутран® в сыворотке крови.

Характеристики метаболитов. Основным компонентом, циркулирующим в плазме крови, является ганиреликс. Ганиреликс также является основным веществом, выводящимся с мочой. С калом выводятся только метаболиты. Метаболиты представляют собой небольшие фрагменты пептида, сформированные при ферментативном гидролизе ганиреликса на определенных участках. Характеристики метаболитов препарата Оргалутран® у человека были аналогичными характеристикам у животных.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ.

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска для человека, исходя из результатов исследований по фармакологии безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности.

Исследования репродуктивной функции, проводившиеся с применением ганиреликса в дозах от 0,1 до 10 мкг/кг/сутки (подкожно) у крыс и в дозах от 0,1 до 50 мкг/кг/сутки (подкожно) у кроликов, продемонстрировали повышение частоты резорбции плода в группах применения максимальных доз. Тератогенных эффектов не наблюдалось.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предотвращение преждевременного пикового повышения секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) у женщин, которым проводится контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В клинических исследованиях препарат Оргалутран® применяли с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (рФСГ) или корифоллитропином альфа, стимулятором фолликулов пролонгированного действия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Оргалутран® может назначать только специалист с опытом лечения бесплодия.

Дозировка.

Оргалутран® применяется для предотвращения пикового повышения секреции лютеинизирующего гормона у женщин, которым проводится контролируемая

7636 - 2019

стимуляция яичников (КСЯ). Контролируемую стимуляцию яичников фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) или корифоллитропином альфа можно начинать на 2-й или 3-й день менструального цикла. Оргалутран® (0,25 мг) следует вводить подкожно 1 раз в сутки, начиная, как правило, с 5-го или 6-го дня применения ФСГ или на 5-й или 6-й день следующие за применением корифоллитропина альфа. В случае повышенной реакции яичников на стимуляцию, преждевременное повышение ЛГ можно предупредить, начав введение препарата Оргалутран® на 5-й день лечения. При отсутствии роста фолликулов введение препарата Оргалутран® можно начинать позже.

Оргалутран® и ФСГ следует вводить приблизительно в одно и то же время. Однако эти препараты не следует смешивать в одном шприце, а для их введения нужно выбирать разные участки тела.

Коррекция дозы ФСГ должна зависеть от количества и размеров растущих фолликулов, а не от уровня эстрадиола в циркулирующей крови (см. раздел «Фармакодинамика»). Ежедневное введение препарата Оргалутран® следует продолжать до дня, когда образовалось достаточное количество фолликулов необходимого размера. Окончательное созревание фолликулов может быть инициировано путем введения препарата человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). Исходя из длительности периода полувыведения ганиреликса, интервал между двумя инъекциями препарата Оргалутран® не должен превышать 30 часов, а также интервал между введением препарата Оргалутран® и чХГ не должен превышать 30 часов, иначе может иметь место преждевременный пик ЛГ. Поэтому, при введении препарата Оргалутран® по утрам, его применение следует продолжать на протяжении всего периода применения гонадотропина, включая день инициирования овуляции. Если препарат Оргалутран® вводят во второй половине дня, последнюю инъекцию следует выполнить во второй половине дня, предшествующего дню инициирования овуляции.

Оргалутран® продемонстрировал безопасность и эффективность при применении у пациенток, которым проводятся многократные циклы лечения.

Поддержку лютеиновой фазы следует проводить в соответствии с методикой, принятой в центре репродуктивной медицины.

Дети. Применение препарата Оргалутран® у детей не показано.

Нарушение функции почек и печени.

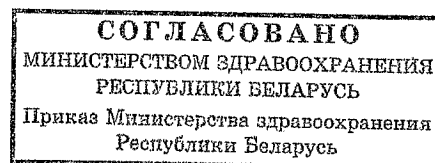
Опыт применения препарата Оргалутран® у пациентов с нарушением функции печени и почек отсутствует, поскольку такие пациенты были исключены из клинических исследований. Следовательно, использование препарата Оргалутран® противопоказано пациентам с нарушением функции печени или почек умеренной или тяжелой степени тяжести (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения.

Оргалутран® следует вводить подкожно, инъекцию предпочтительно выполнять в область бедра. Для предупреждения липоатрофии, следует менять место введения препарата. Пациентка или ее партнер могут вводить препарат Оргалутран® самостоятельно, при условии, что они соответствующим образом проинструктированы и могут проконсультироваться со специалистом. Пузырьки воздуха могут быть видны в предварительно заполненном шприце. Это ожидаемо, и удаление пузырьков воздуха не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткое описание профиля безопасности



В таблице ниже показаны все побочные реакции у женщин, получавших Оргалутран®, в клинических исследованиях с использованием рекомбинантного ФСГ для стимуляции яичников. Ожидается, что побочные реакции с Оргалутраном® с использованием

корифоллитропина альфа для стимуляции яичников будут аналогичными.

Сводный обзор побочных реакций

Побочные реакции классифицированы согласно системе MedDRA орган-класс и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $<1/10$), редко (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$). Частота реакций гиперчувствительности (очень редко, $<1/10000$) была определена из постмаркетингового наблюдения.

Класс системы органов	Частота	Побочные явления
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Реакции гиперчувствительности (включая сыпь, отек лица, одышку, анафилаксию (включая анафилактический шок), ангионевротический отек и крапивницу) ¹ , Ухудшение уже существующей экземы ²
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль
Нарушения со стороны ЖКТ	Нечасто	Тошнота
Общие нарушения и состояние связанные с применением	Очень часто	Местная кожная реакция в месте инъекции (преимущественно покраснение, с отеком или без) ³
	Нечасто	Недомогание

¹ Сообщалось о случаях, уже с первой дозой, среди пациентов, которым вводили Оргалутран®.

² Сообщалось о случае у одного пациента после применения первой дозы Оргалутрана®.

³ В клинических исследованиях, спустя один час после инъекции, частота, по крайней мере, один раз умеренной или тяжелой местной кожной реакции на цикл лечения, как сообщали пациенты, составила 12% у пациентов, получавших Оргалутран®, и 25% у пациентов, получавших подкожно агонист ГнРГ. Местные реакции обычно исчезают в течение 4 часов после приема

Описание выбранных побочных реакций

Другие сообщения о побочных реакциях были связаны с контролируемой гиперстимуляцией яичников для ВРТ, в частности боль в области таза, вздутие живота, СГЯ (см. раздел «Меры предосторожности»), внематочная беременность и самопроизвольный аборт.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из компонентов, включая сухой натуральный каучук/латекс (см. раздел «Состав» и «Форма выпуска»);
- Гиперчувствительность к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ) или любому другому аналогу ГнРГ;
- Нарушения функции почек или печени умеренной или тяжелой степени тяжести;
- Период беременности или кормления грудью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка может приводить к пролонгации длительности действия. В случае передозировки лечение препаратом Оргалутран® следует (временно) прекратить.

Нет данных об острой токсичности препарата Оргалутран® у человека, но маловероятно, что будут возникать токсические проявления. В клинических исследованиях при подкожном введении препарата Оргалутран® в разовых дозах до 12 мг системных побочных реакций не наблюдалось. В исследованиях острой токсичности на крысах и обезьянах наблюдались только неспецифические токсические симптомы после внутривенного введения ганиреликса в дозах более 1 мг/кг и 3 мг/кг, соответственно.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Реакция гиперчувствительности

Особая осторожность рекомендована относительно ~~женщин с признаками~~ или симптомами активных аллергических состояний. В ходе постмаркетинговых исследований было сообщено о случаях возникновения реакций гиперчувствительности (как генерализованных, так и локализованных) после приема первой дозы Оргалутрана® (см. раздел «Побочное действие»). Эти случаи включали анафилаксию (анафилактический шок), ангионевротический отек и крапивницу. Если подозревается реакция гиперчувствительности, Оргалутран® следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Не рекомендовано применять препарат Оргалутран® у женщин с тяжелыми аллергическими состояниями, поскольку нет достаточного клинического опыта.

Аллергия на латекс

Колпачок иглы данного лекарственного средства содержит натуральный сухой каучук/латекс, который контактирует с иглой и может вызывать аллергические реакции (см. раздел «Форма выпуска»).

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

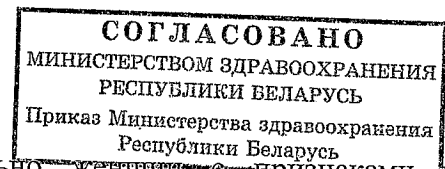
Во время или после проведения стимуляции овуляции может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Риск появления этого осложнения всегда следует учитывать при проведении стимуляции гонадотропинами. При СГЯ проводят симптоматическое лечение, например, постельный режим, внутривенное введение электролитных или коллоидных растворов и гепарина.

Внематочная беременность

Поскольку у женщин с бесплодием, которым проводится вспомогательная репродукция, в частности – экстракорпоральное оплодотворение, часто имеется патология со стороны маточных труб, частота возникновения внематочной беременности может быть повышенной. Поэтому важно как можно раньше на УЗИ подтвердить внутриматочную беременность.

Врожденные патологии

Частота врожденной патологии после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может быть несколько выше, чем при спонтанном оплодотворении. Предполагается, что такая несколько большая частота связана с отличиями родительских характеристик (например, возраст матери, характеристики спермы) и с



большой частотой многоплодной беременности после ВРТ. Нет признаков того, что применение антагонистов ГнРГ при вспомогательных репродуктивных технологиях сопровождается повышенным риском развития врожденной патологии. В клинических исследованиях, собравших данные относительно более 1000 новорожденных, было продемонстрировано, что частота врожденной патологии среди детей, родившихся после контролируемой стимуляции яичников, при которой применялся препарат Оргалутран[®], сопоставима с частотой, о которой сообщалось при контролируемой стимуляции яичников, при которой применялся агонист ГнРГ.

Женщины весом менее 50 кг или более 90 кг

Безопасность и эффективность применения препарата Оргалутран[®] у женщин с массой тела менее 50 кг или более 90 кг не установлены.

В состав препарата входит натрий – 1 ммоль (23 мг) в одной инъекции, т.е. препарат практически не содержит натрия.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность. Нет клинических данных о применении препарата в период беременности.

В исследованиях на животных введение ганиреликса во время имплантации приводило к резорбции плода (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Значение этих данных для человека не определено.

Кормление грудью. Неизвестно, проникает ли ганиреликс в грудное молоко.

Применение препарата Оргалутран[®] противопоказано в период беременности и кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Влияние препарата Оргалутран[®] на способность управлять автотранспортом и механизмами не изучалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Взаимодействия препарата Оргалутран[®] с другими лекарственными средствами не изучались, поэтому нельзя исключать вероятность взаимодействия с широко используемыми препаратами, включая гистамин-высвобождающие лекарственные средства.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Поскольку совместимость не изучалась, этот препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Одноразовые предварительно заполненные шприцы (силиконизированное стекло типа I), содержащие по 0,5 мл стерильного, готового к использованию, водного раствора, закрытые резиновым поршнем, который не содержит латекс. К каждому предварительно заполненному шприцу присоединена игла, закрытая защитным колпачком из натурального сухого каучука/латекса, который контактирует с продуктом (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

По 5 предварительно заполненных шприцев помещают в картонную упаковку с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2–30 °С, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

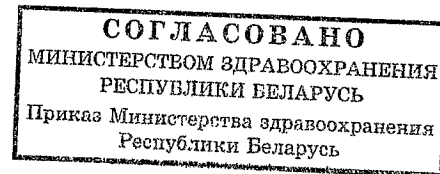
Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Н.В. Органон, Нидерланды
N.V. Organon, the Netherlands
5349 АВ Осс, Клоостерштраат 6
Kloosterstraat 6, 5349 АВ Oss

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Органон Централ Ист ГмбХ, Вейштрассе 20 6006, Люцерн , Швейцария.
Organon Central East GmbH, Weyrstrasse 20 6006, Luzern , Switzerland.