

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 0,25 mg di ganirelix in 0,5 mL di soluzione acquosa. Il principio attivo ganirelix (INN) è un decapeptide sintetico ad elevata attività antagonista verso l'ormone naturale di rilascio della gonadotropina (GnRH). Gli aminoacidi nelle posizioni 1, 2, 3, 6, 8 e 10 del decapeptide naturale GnRH sono stati sostituiti in modo da ottenere [N-Ac-D-Nal(2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et₂)⁶, L-hArg(Et₂)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, avente peso molecolare di 1.570,4.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio".

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orgalutran è indicato per la prevenzione del picco precoce di ormone luteinizzante (LH) in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (COH) nelle tecniche di riproduzione assistita (ART).

Negli studi clinici Orgalutran è stato impiegato con ormone follicolo-stimolante (FSH) umano ricombinante o corifollitropina alfa, ad azione follicolo stimolante sostenuta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Orgalutran deve essere prescritto esclusivamente da uno specialista esperto nel trattamento della infertilità.

Posologia

Orgalutran è impiegato per prevenire il picco precoce di LH nelle donne sottoposte a COH. L'iperstimolazione ovarica controllata con FSH o corifollitropina alfa può iniziare al giorno 2 o 3 del ciclo. Orgalutran (0,25 mg) deve essere somministrato per iniezione sottocutanea una volta al giorno cominciando il giorno 5 o 6 della somministrazione di FSH o al giorno 5 o 6 successivo alla somministrazione di corifollitropina alfa. Il giorno in cui iniziare Orgalutran è in funzione della risposta ovarica, cioè in funzione del numero e della dimensione dei follicoli in crescita e/o della quantità di estradiolo circolante. In assenza di crescita follicolare, l'inizio del trattamento con Orgalutran può essere posticipato, benché l'esperienza clinica sia basata sull'inizio del trattamento con Orgalutran al giorno 5 o 6 di stimolazione.

Orgalutran ed FSH devono essere somministrati all'incirca nello stesso momento. Tuttavia i due preparati non devono essere miscelati e le iniezioni devono essere praticate in siti diversi. L'aggiustamento della dose di FSH deve basarsi su numero e dimensioni dei follicoli in crescita, piuttosto che sulla quantità di estradiolo in circolo (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento giornaliero con Orgalutran deve essere continuato sino al giorno in cui si evidenzia un numero sufficiente di follicoli di dimensioni adeguate. La maturazione finale dei follicoli può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

Tempistica dell'ultima iniezione

Considerata l'emivita del ganirelix, l'intervallo tra due iniezioni di Orgalutran e tra l'ultima iniezione di Orgalutran e quella di hCG non deve superare le 30 ore, altrimenti può verificarsi un precoce picco di LH. Pertanto, quando si somministra Orgalutran al mattino, il trattamento con Orgalutran deve essere continuato durante tutto il periodo di trattamento con la gonadotropina, compreso il giorno dell'induzione dell'ovulazione. Quando si somministra Orgalutran al pomeriggio, l'ultima iniezione di Orgalutran deve essere somministrata il pomeriggio precedente il giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Orgalutran ha mostrato di essere sicuro ed efficace nelle donne sottoposte a cicli di trattamento multipli.

La necessità di supporto della fase luteale durante cicli di trattamento con Orgalutran non è stata studiata. Negli studi clinici, il supporto della fase luteale è stato effettuato in base alla pratica medica del centro di studio o in accordo al protocollo clinico.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non vi è esperienza sull'impiego di Orgalutran in soggetti con insufficienza renale, poiché sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'uso di Orgalutran è controindicato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

Non vi è esperienza sull'impiego di Orgalutran in soggetti con insufficienza epatica, poiché sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'uso di Orgalutran è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso indicato di Orgalutran nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Orgalutran deve essere somministrato per via sottocutanea, preferibilmente nella coscia. Il sito di iniezione deve essere variato, per prevenire la lipoatrofia. Le iniezioni sottocutanee di Orgalutran possono essere praticate dalla paziente stessa o da altra persona purché adeguatamente addestrate e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto. È possibile vedere bolle d'aria nella siringa preriempita. Questo è previsto e non è necessaria la rimozione delle bolle d'aria.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità all'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) o ad ogni altro analogo del GnRH.
- Compromissione della funzione renale o epatica moderata o grave.
- Gravidanza o allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne con segni e sintomi di condizioni allergiche in atto. Casi di reazioni di ipersensibilità (sia generalizzate che locali) sono stati riportati con Orgalutran, già con la prima dose, durante la sorveglianza post-marketing. Questi eventi comprendono anafilassi (compreso shock anafilattico), angioedema e orticaria (vedere paragrafo 4.8). Se si sospetta una reazione di ipersensibilità, Orgalutran deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. In mancanza di esperienza clinica, il trattamento con Orgalutran non è raccomandato in donne con condizioni allergiche gravi.

Allergia al lattice

Il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago e può causare reazioni allergiche (vedere paragrafo 6.5).

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Durante o dopo stimolazione ovarica può manifestarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). L'OHSS deve essere considerata rischio intrinseco della stimolazione con gonadotropina. Il trattamento della OHSS deve essere sintomatico, ad es. riposo, infusione endovenosa di soluzioni elettrolitiche o colloidali ed eparina.

Gravidanza ectopica

Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare alla fecondazione *in vitro* (IVF), presentano spesso anomalie delle tube, l'incidenza di gravidanze ectopiche può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.

Malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite dopo l'applicazione di tecniche di riproduzione assistita (ART) può essere più elevata di quella dopo concepimento spontaneo. Si pensa che ciò sia dovuto a differenze nelle caratteristiche dei genitori (ad es. età della madre, caratteristiche dello sperma) e ad una aumentata incidenza di gravidanze multiple. Negli studi clinici condotti sono stati valutati oltre 1.000 neonati ed è stato dimostrato che l'incidenza di malformazioni congenite nei bambini nati dopo trattamento per l'iperstimolazione ovarica controllata utilizzando Orgalutran è paragonabile a quella riportata con l'utilizzo di un agonista GnRH.

Donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg

La sicurezza e l'efficacia di Orgalutran non sono state stabilite in donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La possibilità di interazioni con medicinali di impiego comune, compresi i medicinali che liberano

istamina, non può essere esclusa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del ganirelix in donne in gravidanza. Negli animali, l'esposizione al ganirelix al momento dell'impianto ha determinato il riassorbimento dei feti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi dati per la specie umana è sconosciuta.

Allattamento

Non è noto se il ganirelix venga escreto nel latte materno.

L'impiego di Orgalutran è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Ganirelix è usato nel trattamento delle donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita. Ganirelix è utilizzato per prevenire i picchi precoci di LH che altrimenti possono verificarsi in queste donne durante la stimolazione ovarica.

Per la posologia e modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La tabella sottostante mostra tutte le reazioni avverse nelle donne trattate con Orgalutran negli studi clinici usando il recombinant FSH (recFSH) per la stimolazione ovarica. Sono attese reazioni avverse simili con Orgalutran usando la corifollitropina alfa per la stimolazione ovarica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). La frequenza delle reazioni di ipersensibilità (molto raro, $< 1/10.000$) è stata dedotta dai dati di sorveglianza successivi alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità (compresi eruzione cutanea, gonfiore della faccia, dispnea, anafilassi (compreso shock anafilattico), angioedema e orticaria) ¹ Peggioramento di un eczema ² pre-esistente
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non comune	Mal di testa
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non comune	Nausea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazione cutanea locale nel sito di iniezione (soprattutto arrossamento, con o senza edema) ³
	Non comune	Malessere

¹ Tra le pazienti trattate con Orgalutran sono stati riportati casi, già con la prima dose.

² Riportato in un soggetto dopo la prima dose di Orgalutran.

³ Negli studi clinici, un'ora dopo l'iniezione, l'incidenza di reazione cutanea locale moderata o grave, almeno una volta per ciclo di trattamento, come riportato dalle pazienti, è stata del 12 % nelle pazienti trattate con Orgalutran e del 25 % in quelle trattate con un agonista del GnRH per via sottocutanea. Le reazioni locali scompaiono di norma entro 4 ore dopo la somministrazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Altre reazioni avverse segnalate quali, in particolare dolore pelvico, distensione dell'addome, OHSS (vedere paragrafo 4.4.), gravidanza ectopica e aborto spontaneo sono correlate al trattamento di iperstimolazione ovarica controllata per l'ART.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio nella specie umana può provocare prolungamento della durata di azione. Non sono disponibili dati di tossicità acuta di Orgalutran nella specie umana. Studi clinici con somministrazione sottocutanea di Orgalutran a dosi singole fino a 12 mg non hanno mostrato reazioni avverse sistemiche. Sintomi di tossicità non specifici quali ipotensione e bradicardia sono stati osservati in studi di tossicità acuta su ratti e scimmie solo dopo somministrazione endovenosa di ganirelix, a dosi superiori, rispettivamente, a 1 e 3 mg/kg. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Orgalutran deve essere (momentaneamente) interrotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, codice ATC: H01CC01.

Meccanismo d'azione

Orgalutran è un antagonista del GnRH, che modula l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico, mediante legame competitivo con i recettori del GnRH nella ghiandola ipofisaria. Di conseguenza si verifica

una rapida, intensa soppressione reversibile del rilascio di gonadotropine endogene, senza l'iniziale stimolazione osservata con gli agonisti del GnRH. Dopo somministrazione di dosi multiple di 0,25 mg di Orgalutran a volontarie femmine, i livelli sierici di LH, FSH e E₂ sono diminuiti fino ad un massimo del 74 %, 32 % e 25 %, rispettivamente a 4, 16 e 16 ore dalla somministrazione. I livelli sierici ormonali sono tornati ai valori pre-trattamento entro due giorni dopo l'ultima iniezione.

Effetti farmacodinamici

In pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata, la durata media del trattamento con Orgalutran è stata di 5 giorni. Durante il trattamento con Orgalutran, l'incidenza media degli innalzamenti di LH (> 10 UI/L) con concomitante innalzamento di progesterone (> 1 ng/mL) è stata del 0,3 - 1,2 % rispetto allo 0,8 %, durante il trattamento con agonista del GnRH. In donne con peso corporeo più elevato (> 80 kg), vi è stata tendenza ad un incremento dell'incidenza di innalzamento di LH e progesterone, ma non è stato osservato alcun effetto sull'esito clinico. Tuttavia, sulla base dell'esiguo numero di pazienti trattate finora, non si può escludere un qualche effetto.

In caso di elevata risposta ovarica, sia come risultato di un'elevata esposizione alle gonadotropine nella fase follicolare iniziale o come risultato di un'elevata risposta ovarica, l'innalzamento prematuro di LH può avvenire prima del giorno 6 di stimolazione. L'inizio del trattamento con Orgalutran al giorno 5 può prevenire questi innalzamenti prematuri di LH senza compromettere i risultati clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi controllati condotti con Orgalutran con FSH, usando un protocollo di trattamento lungo con un agonista del GnRH come riferimento, il trattamento con Orgalutran ha determinato una crescita follicolare più rapida durante i primi giorni di stimolazione, ma la coorte finale di follicoli in maturazione è risultata lievemente ridotta ed ha prodotto in media una quantità minore di estradiolo. Questo diverso comportamento di crescita follicolare richiede che gli aggiustamenti posologici di FSH siano basati su numero e dimensione dei follicoli in maturazione, piuttosto che sulla quantità di estradiolo in circolo. Studi comparativi simili con follitropina alfa usando sia un GnRH antagonista o un protocollo lungo con agonista non sono stati effettuati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo dosi sottocutanee multiple di Orgalutran (un'iniezione al giorno) i parametri farmacocinetici sono simili a quelli misurati dopo una singola dose sottocutanea. Dopo dosi ripetute di 0,25 mg/die, livelli di steady-state di circa 0,6 ng/mL sono raggiunti in 2-3 giorni.

L'analisi della farmacocinetica indica un rapporto inversamente proporzionale tra peso corporeo e concentrazioni sieriche di Orgalutran.

Assorbimento

Dopo singola somministrazione sottocutanea di 0,25 mg, i livelli sierici di ganirelix aumentano rapidamente e raggiungono il picco (C_{max}) di circa 15 ng/mL entro 1-2 ore (t_{max}). La biodisponibilità di Orgalutran dopo somministrazione sottocutanea è del 91 % circa.

Biotrasformazione

Il più importante composto circolante nel plasma è il ganirelix. Ganirelix è anche il principale composto trovato nelle urine, mentre nelle feci sono presenti solo metaboliti. I metaboliti sono piccoli frammenti peptidici formati, per idrolisi enzimatica, dal ganirelix, in siti limitati. Il profilo dei metaboliti di Orgalutran nella specie umana è simile a quello riscontrato negli animali.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 13 ore e la clearance di circa 2,4 L/h. L'escrezione avviene attraverso le feci (circa il 75 %) e le urine (circa il 22 %).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Studi sulla riproduzione condotti con ganirelix a dosi comprese tra 0,1 e 10 µg/kg/die per via sottocutanea nel ratto e tra 0,1 e 50 µg/kg/die per via sottocutanea nel coniglio hanno mostrato un aumentato riassorbimento dei feti nei gruppi trattati con la dose più alta. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico;

Mannitolo;

Acqua per preparazioni iniettabili.

Il pH può essere aggiustato con sodio idrossido e acido acetico.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite a perdere (vetro tipo I siliconizzato), contenenti 0,5 mL di soluzione acquosa sterile, pronta per l'uso, chiuse con pistone in gomma che non contiene lattice. Ciascuna siringa preriempita è provvista di un ago **chiuso da un cappuccio dell'ago in gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago** (vedere paragrafo 4.4).

Disponibile in astucci da 1 o 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Controllare la siringa prima dell'uso. Usare solo siringhe contenenti soluzioni limpide, esenti da particelle e in confezionamento integro.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/130/001, 1 siringa preriempita
EU/1/00/130/002, 5 siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 maggio 2000
Data del rinnovo più recente: 10 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6
Postbus 20
5340 BH Oss,
Paesi Bassi.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO PER L'IMBALLAGGIO ESTERNO Orgalutran 1/ 5 siringhe preriempite

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL soluzione iniettabile
ganirelix

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 0,25 mg di ganirelix in 0,5 mL di soluzione acquosa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri ingredienti: acido acetico, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e acido acetico per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 1 siringa preriempita contenente 0,5 mL
Soluzione iniettabile, 5 siringhe preriempite ciascuna contenente 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Solo monouso.
Il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago e può causare reazioni allergiche.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/130/001 1 siringa preriempita
EU/1/00/130/002 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

TESTO PER LE SIRINGHE PRERIEMPITE Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL soluzione iniettabile
ganirelix
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Organon

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL soluzione iniettabile ganirelix

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Orgalutran e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Orgalutran
3. Come usare Orgalutran
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Orgalutran
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Orgalutran e a cosa serve

Orgalutran contiene il principio attivo ganirelix e appartiene ad un gruppo di medicinali chiamato "antagonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina" che contrasta le azioni dell'ormone naturale di rilascio della gonadotropina (GnRH). Il GnRH regola il rilascio delle gonadotropine (ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo stimolante (FSH)).

Le gonadotropine giocano un ruolo importante nella fertilità e nella riproduzione umana. Nelle donne, l'FSH è necessario per la crescita e lo sviluppo dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole sacche rotonde che contengono le cellule-uovo. L'LH è necessario per rilasciare le cellule-uovo mature dai follicoli e dalle ovaie (cioè, per l'ovulazione). Orgalutran inibisce l'azione del GnRH determinando la soppressione del rilascio soprattutto di LH.

Orgalutran serve

Nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, comprese la fecondazione *in vitro* (IVF) ed altri metodi, occasionalmente l'ovulazione può verificarsi troppo precocemente, provocando una significativa riduzione delle possibilità di rimanere incinta. Orgalutran è usato per prevenire il rilascio prematuro di LH che può provocare un prematuro rilascio di cellule-uovo.

Negli studi clinici Orgalutran è stato impiegato con l'ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) o corifollitropina alfa, un follicolo stimolante con una lunga durata di azione.

2. Cosa deve sapere prima di usare Orgalutran

Non usi Orgalutran

- se è allergica al ganirelix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se è ipersensibile (allergica) all'ormone di rilascio della gonadotropina GnRH o ad un analogo del GnRH,
- se soffre di malattia del rene o del fegato moderata o grave,
- se è in gravidanza o sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Orgalutran

Reazioni allergiche

Se soffre di una condizione allergica in atto, lo riferisca al medico. Il medico deciderà, a seconda della gravità, se saranno necessari controlli aggiuntivi durante il trattamento. Sono stati riportati casi di reazioni allergiche, già con la prima dose.

Sono state riportate reazioni allergiche, sia generalizzate che locali, che comprendono orticaria, gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola che può causare difficoltà a respirare e/o deglutire (angioedema e/o anafilassi). (Vedere anche paragrafo 4.) Se ha una reazione allergica, interrompa l'assunzione di Orgalutran e consulti immediatamente un medico.

Allergia al lattice

Il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago e può causare reazioni allergiche.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

Durante o in seguito a stimolazione ormonale delle ovaie, può manifestarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica. Questa sindrome è correlata alla procedura di stimolazione con gonadotropina. Legga il foglio illustrativo del medicinale a base di gonadotropina che le è stato prescritto.

Parti multipli o anomalie congenite

L'incidenza di malformazioni congenite dopo l'applicazione di tecniche di riproduzione assistita può essere leggermente più elevata rispetto a quella dopo concepimento spontaneo. Si pensa che questa incidenza lievemente più alta sia correlata alle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento per la fertilità (ad es. età della donna, caratteristiche dello sperma) ed alla maggiore incidenza di gravidanze multiple dopo l'applicazione di tecniche di riproduzione assistita. L'incidenza di malformazioni congenite dopo applicazione di tecniche di riproduzione assistita con l'impiego di Orgalutran non è diversa da quella osservata con l'uso di altri analoghi del GnRH nel corso di tecniche di riproduzione assistita.

Complicazioni della gravidanza

Esiste un lieve incremento del rischio di gravidanza al di fuori dell'utero (una gravidanza ectopica) nelle donne con danni alle tube di Falloppio.

Donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg

L'efficacia e la sicurezza di Orgalutran non sono state stabilite in donne di peso inferiore a 50 kg o superiore a 90 kg. Si rivolga al medico per ulteriori informazioni.

Bambini e adolescenti

L'uso di Orgalutran nei bambini o negli adolescenti non è opportuno.

Altri medicinali e Orgalutran

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Orgalutran deve essere utilizzato durante la stimolazione ovarica controllata nelle tecniche di riproduzione assistita (ART). Non usare Orgalutran durante la gravidanza e l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Orgalutran contiene sodio

Orgalutran contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Orgalutran

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Orgalutran è utilizzato nell'ambito del trattamento per le tecniche di riproduzione assistita (ART), compresa la fecondazione *in vitro* (IVF).

La stimolazione ovarica con ormone follicolo-stimolante (FSH) o corifollitropina può iniziare il giorno 2 o 3 del ciclo. L'iniezione di Orgalutran (0,25 mg) deve essere praticata appena sotto la pelle (sottocutanea), una volta al giorno, cominciando il giorno 5 o 6 della stimolazione. Sulla base della risposta ovarica il medico può decidere di iniziare in un altro giorno.

Orgalutran e FSH devono essere somministrati all'incirca nello stesso momento. Tuttavia le preparazioni non devono essere miscelate e le iniezioni devono essere praticate in siti diversi.

Il trattamento giornaliero con Orgalutran deve continuare sino al giorno in cui è presente un numero sufficiente di follicoli di dimensioni adeguate. La maturazione finale delle cellule-uovo nei follicoli può essere indotta mediante somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). L'intervallo di tempo tra due iniezioni di Orgalutran e tra l'ultima iniezione di Orgalutran e quella di hCG non deve superare le 30 ore, altrimenti può verificarsi una ovulazione precoce (cioè il rilascio di cellule-uovo). Pertanto, quando si somministra Orgalutran il mattino, il trattamento con Orgalutran deve essere continuato durante tutto il periodo di trattamento con la gonadotropina, compreso il giorno dell'induzione dell'ovulazione. Quando si somministra Orgalutran il pomeriggio, l'ultima iniezione di Orgalutran deve essere somministrata il pomeriggio precedente il giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Istruzioni per l'uso

Sito di iniezione

Orgalutran è fornito in siringhe preriempite e deve essere iniettato lentamente appena sotto la pelle, preferibilmente nella coscia. Controllare la soluzione prima dell'uso. Non usare nel caso in cui la soluzione contenga particelle o non sia limpida. Può notare bolle d'aria nella siringa preriempita. Questo è previsto e non è necessaria la rimozione delle bolle d'aria. Se sarà lei stessa a praticare le iniezioni o se ciò sarà fatto dal suo partner, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate. Non miscelare Orgalutran con qualunque altro medicinale.

Preparazione del sito di iniezione

Lavare accuratamente le mani con acqua e sapone. Tamponare il sito di iniezione con un disinfettante (ad es. alcool) per rimuovere i batteri dalla superficie. Detergere all'incirca 5 centimetri (due pollici) attorno al punto dove l'ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Introduzione dell'ago

Rimuovere il cappuccio dall'ago. Pizzicare un'ampia zona di pelle tra pollice e indice. L'ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della pelle stessa. Ad ogni somministrazione il sito di iniezione dovrà essere variato.

Controllo della corretta posizione dell'ago

Tirare delicatamente indietro il pistone per controllare se l'ago è in posizione corretta. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l'ago è penetrato in un vaso sanguigno. Se ciò avviene, non iniettare Orgalutran ma estrarre l'ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in un minuto o due. Non usare la siringa ma gettarla via in modo appropriato. Iniziare di nuovo con una nuova siringa.

Iniezione della soluzione

Una volta che l'ago è stato posizionato correttamente, spingere il pistone lentamente e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto cutaneo non risulti danneggiato.

Rimozione della siringa

Estrarre rapidamente l'ago ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante.

Usare la siringa preriempita una sola volta.

Se usa più Orgalutran di quanto deve

Contatti il medico.

Se dimentica di usare Orgalutran

Se pensa di aver dimenticato una dose, pratici l'iniezione prima possibile.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se sono trascorse più di 6 ore dall'ora consueta dell'iniezione (così che l'intervallo di tempo tra le due iniezioni è superiore alle 30 ore) pratici l'iniezione prima possibile e consulti il medico per ulteriori consigli.

Se interrompe il trattamento con Orgalutran

Non interrompa il trattamento con Orgalutran a meno che sia consigliato dal medico, in quanto questo può influenzare il risultato del trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La possibilità di avere un effetto indesiderato è descritta in base alle seguenti categorie:

Molto comune: può interessare più di 1 donna su 10

- Reazioni cutanee locali al sito di iniezione (soprattutto arrossamento, con o senza gonfiore). La reazione locale di norma scompare entro 4 ore dalla somministrazione.

Non comune: può interessare fino a 1 donna su 100

- Mal di testa
- Nausea

- Malessere

Molto raro: può interessare fino a 1 donna su 10.000

- Sono state osservate reazioni allergiche, già con la prima dose.
 - Eruzione cutanea
 - Gonfiore della faccia
 - Difficoltà a respirare (dispnea)
 - Gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola che può causare difficoltà a respirare e/o deglutire (angioedema e/o anafilassi)
 - Orticaria
- In un soggetto, dopo la prima dose di Orgalutran, è stato riportato peggioramento di una pre-esistente eruzione cutanea (eczema).

Inoltre, sono stati riportati effetti indesiderati riconducibili al trattamento per l'iperstimolazione ovarica controllata (ad es. dolore addominale, sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), gravidanza ectopica (quando l'embrione si sviluppa fuori dall'utero) ed aborto (veda il foglio illustrativo del preparato a base di FSH con il quale è trattata).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Orgalutran

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta, dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Controllare la siringa prima dell'uso. Usare solo siringhe contenenti soluzioni limpide, esenti da particelle e in confezionamento integro.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Orgalutran

- Il principio attivo è ganirelix (0,25 mg in 0,5 mL di soluzione).
- Gli altri componenti sono acido acetico, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili. Il pH (la misura dell'acidità) può essere aggiustato con sodio idrossido e acido acetico.

Descrizione dell'aspetto di Orgalutran e contenuto della confezione

Orgalutran è una soluzione acquosa iniettabile limpida ed incolore. La soluzione è pronta per l'uso e destinata alla somministrazione sottocutanea. **Il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca/lattice che viene a contatto con l'ago.**

Orgalutran è disponibile in confezioni da 1 o 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

Produttore

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Danmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.