



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº

0441

BUENOS AIRES, **23** ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020398-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ORGALUTRAN / GANIRELIX, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 0,25 mg/0,5 ml, aprobada por Certificado Nº 49.393.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0441

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada ORGALUTRAN / GANIRELIX, Forma
farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 0,25 mg/0,5 ml,
aprobada por Certificado N° 49.393 y Disposición N° 0165/01, propiedad
de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., cuyos textos constan de
fojas 43 a 72.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 0165/01 los prospectos autorizados por las fojas 43 a 52, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.393 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0441**

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020398-11-4

DISPOSICIÓN Nº

nc

0441


D. DITTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

01

0



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0441** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.393 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ORGALUTRAN / GANIRELIX, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 0,25 mg/0,5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0165/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009276-00-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5341/10.-	Prospectos de fs. 43 a 72, corresponde desglosar de fs. 43 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 49.393 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **23** ENE 2012

Expediente N° 1-0047-0000-020398-11-4

DISPOSICIÓN N° **0441**

D. MOTTA A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORGALUTRAN®

GANIRELIX

0,25 mg / 0,5 ml

Solución Inyectable

Venta bajo receta

Industria alemana

COMPOSICIÓN:

Cada jeringa prellenada contiene:

Ganirelix.....0,25 mg

Excipientes:

Manitol23,5 mg

Ácido acético glaciado..... 0,1 mg

Hidróxido de sodio 1N c.s.p pH=5

Ácido acético 5% v/v c.s.p pH=5

Agua para inyectables c.s.p.....0,5 ml

ACCION TERAPÉUTICA

Antagonista GnRH, código ATC H01CC01

INDICACIONES

Prevención de picos prematuros de hormona luteinizante (LH) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para técnicas de reproducción asistida (TRA).

En los ensayos clínicos se utilizó con hormona folículo estimulante (FSH) recombinante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Orgalutran ® es un antagonista de la GnRH, que modula el eje hipotalámico-hipofisiario-ovárico por unión competitiva a los receptores de la GnRH de la glándula hipófisis. En consecuencia, se produce una supresión reversible, profunda y rápida de la liberación de gonadotropinas endógenas, sin la

RA 2450 CCDS 5 (4.1)_ INT00143528

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.
Dr. Héctor M. Casanov

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.
Dr. HECTOR M. CASANOV

9

estimulación inicial que se observa con los agonistas de la GnRH. Tras la administración de dosis múltiples de 0,25 mg de Orgalutran® a voluntarias, las concentraciones séricas de LH, FSH Y E₂ disminuyeron como máximo a 74%, 32% Y 25% a las 4, 16 Y 16 horas tras la inyección, respectivamente. Los niveles séricos de hormonas volvieron a los valores de pretratamiento en el intervalo de dos días después de la última inyección.

En pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada, la duración promedio del tratamiento con Orgalutran® fue 5 días. Durante el tratamiento con Orgalutran®, la incidencia promedio de aumentos de LH (>10 UI/l) con aumento concomitante de progesterona (> 1 ng/ml) fue 1,2% en comparación con 0,8% durante el tratamiento con un agonista de la GnRH. Los aumentos prematuros de LH, antes del inicio con Orgalutran® al sexto día de estimulación, se produjeron sobre todo en pacientes con respuesta elevada, pero no afectó al resultado clínico. En estas pacientes la producción de LH se suprimió rápidamente después de la primera administración de Orgalutran®.

En estudios controlados con Orgalutran®, utilizando como referencia un protocolo largo con un agonista de la GnRH, el crecimiento folicular fue mas rápido durante los primeros días de estimulación en el tratamiento con el régimen de Orgalutran®, pero el número final de folículos en crecimiento fue ligeramente inferior y produjo en promedio menos estradiol. Este patrón diferente de crecimiento folicular requiere que los ajustes de la dosis de FSH se basen en el número y tamaño de los folículos en crecimiento más que en la cantidad de estradiol circulante.

Propiedades farmacocinéticas

Tras una única administración subcutánea de 0,25 mg, los niveles séricos de ganirelix aumentan rápidamente y alcanzan los niveles máximos (C_{max}) de aproximadamente 15 ng/ml en el plazo de 1 a 2 horas (t_{max}). La vida media de eliminación (t_{1/2}) es de aproximadamente 13 horas y el aclaramiento es de aproximadamente 2,4 l/h. La excreción tiene lugar por vía fecal (aproximadamente 75%) y urinaria (aproximadamente 22%). La biodisponibilidad de Orgalutran® tras administración subcutánea es aproximadamente 91 %.

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración múltiple de Orgalutran® por vía subcutánea (una inyección diaria) fueron similares a los calculados tras una dosis única por vía subcutánea. Después de administrar repetidamente 0,25 mg/día se alcanzan los niveles de estado de equilibrio de aproximadamente 0,6 ng/ml en un plazo de 2 a 3 días.

El análisis farmacocinético indica una relación inversa entre el peso corporal y las concentraciones séricas de Orgalutran®.

Perfil metabólico:

Ganirelix es el componente mayoritario circulante en plasma, siendo también el principal compuesto hallado en orina. Las heces contienen solamente metabolitos. Los metabolitos son pequeños fragmentos peptídicos formados por la hidrólisis enzimática de ganirelix en lugares restringidos. El perfil metabólico de Orgalutran® en humanos es similar al encontrado en animales.

Datos preclínicos de seguridad:

Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para los humanos, en base a la seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida y genotoxicidad.

Los estudios de reproducción llevados a cabo con ganirelix a dosis de 0,1 a 10 mcg/kg/día por vía subcutánea en rata y 0,1 a 50 mcg/kg/día por vía subcutánea en coneja mostraron una resorción de la camada aumentada en los grupos de dosis más alta. No se observaron efectos teratogénicos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Orgalutran® sólo debe ser prescrito por un especialista con experiencia en el tratamiento de la esterilidad.

Posología.

Orgalutran® se utiliza para prevenir picos prematuros de LH en pacientes sometidas a HOC.

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Buenos Aires, Argentina
Enero 1998

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.
DR. NECTOR M. CASADO
ANEXO 100
3

La hiperestimulación ovárica controlada con FSH se puede iniciar al segundo o tercer día de la menstruación. Orgalutran® (0,25 mg) debe inyectarse una vez al día por vía subcutánea, iniciándose por lo general el sexto día de la administración de FSH. En mujeres altamente respondedoras, se puede prevenir un pico de LH prematuro iniciando el tratamiento Orgalutran® al quinto día.

El inicio de Orgalutran® puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular.

Orgalutran® no debe mezclarse con la FSH, pero ambas preparaciones deben administrarse aproximadamente al mismo tiempo, aunque no en el mismo lugar. Los ajustes de la dosis FSH deben basarse en el número y tamaño de los folículos en crecimiento, más que en la cantidad de estradiol circulante (ver "Propiedades Farmacodinámicas"). Se continuará el tratamiento diario con Orgalutran® hasta que se evidencien suficientes folículos de tamaño adecuado.

La maduración final de los folículos puede inducirse administrando gonadotrofina coriónica humana (hCG). En base a la vida media de ganirelix, el tiempo transcurrido entre dos inyecciones de Orgalutran® y entre la última inyección de Orgalutran® y la inyección de hCG no debe exceder las 30 horas, ya que de otro modo, puede presentarse un pico prematuro de LH. Por lo tanto, si la inyección de Orgalutran® es por la mañana, el tratamiento con Orgalutran® debe mantenerse durante todo el período de tratamiento con gonadotrofina, incluyendo el día en que se induce la ovulación. Si la inyección de Orgalutran® es por la tarde, la última inyección de Orgalutran® debe administrarse durante la tarde de la vigilia del día en que se induce la ovulación.

Orgalutran® ha mostrado ser seguro y efectivo en pacientes sometidas a múltiples ciclos de tratamiento.

Soporte en la fase lútea debe ser administrado de acuerdo con la práctica del centro médico de reproducción.

Forma de administración

Orgalutran® debe administrarse por vía subcutánea, preferiblemente en el muslo. Debe variarse el lugar de la inyección para prevenir una lipoatrofia. La paciente o su pareja pueden administrar ellos

47

044

mismos las inyecciones de Orgalutran, siempre y cuando se les haya instruido adecuadamente y puedan acudir al consejo de un experto.

Instrucciones de uso / manipulación

Orgalutran® debe inyectarse lentamente justa bajo la piel, preferiblemente en el muslo. Compruebe la solución antes de usar. No use la solución si contiene partículas o no es transparente. Si se administra las inyecciones usted misma o su pareja, siga cuidadosamente las instrucciones que aparecen a continuación. No mezcle Orgalutran® con otros medicamentos.

Preparación del lugar de la inyección.

Lávese las manos minuciosamente con agua y jabón. El lugar de la inyección debe limpiarse con un desinfectante (por ejemplo alcohol) para eliminar las bacterias de la superficie. Limpie unos 5 cm alrededor del punto donde se pinchará y deje secar el desinfectante al menos durante un minuto antes de inyectar.

Inserción de la aguja

Retire el capuchón de la aguja. Pellizque un área extensa de piel entre los dedos índice y pulgar. Inserte la aguja en la base del lugar donde ha pellizcado la piel en un ángulo de 45° con respecto a la superficie de la piel. Debe variarse el lugar de la inyección en cada administración.

Comprobación de la correcta posición de la aguja

Retire suavemente el embolo para comprobar si la aguja está colocada correctamente. Si entra sangre en la jeringa, significa que la punta de la aguja ha penetrado en un vaso sanguíneo. Si esto ocurre, no inyecte Orgalutran®, sino que retire la jeringa, cubra el lugar de la inyección con un algodón con desinfectante y presione; debe dejar de sangrar al cabo de uno o dos minutos. No utilice esta jeringa y elimínela adecuadamente. Empiece otra vez con una jeringa nueva.

Q

[Handwritten signature]

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASABO
SECRETARIO

Inyección de la solución

Una vez que se ha colocado la aguja correctamente, presione el émbolo lenta y constantemente para inyectar la solución correctamente y que los tejidos de la piel no se dañen.

Extracción de la jeringa

Retire la jeringa rápidamente y presione en el lugar de la inyección con un algodón con desinfectante. Use la jeringa prellenada sólo una vez.

QUE HACER SI SE ADMINISTRA MAS ORGALUTRAN® DEL QUE DEBIERA.

Por favor, consulte a su médico.

QUE HACER SI OLVIDÓ INYECTAR ORGALUTRAN®

No se administre una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas. Si se da cuenta de que ha olvidado inyectarse una dosis de Orgalutran®, adminístresela lo antes posible.

Si se retrasa más de 6 horas (por tanto, el intervalo entre dos inyecciones se prolonga más de 30 horas), adminístrese la dosis lo antes posible y acuda a su médico para que le aconseje.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o a cualquiera de sus análogos.
- Insuficiencia moderada o grave de la función renal o hepática
- Embarazo o lactancia.

ADVERTENCIAS

Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de situaciones de alergia activa. En ausencia de experiencia clínica, no se aconseja el tratamiento con Orgalutran® en mujeres con situaciones de alergia graves.

Durante o después de la estimulación ovárica puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Este síndrome debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación

98

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Dr. Hector M. Casado
Aprobado

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
DR. HECTOR M. CASADO
APROBADO

6

gonadotrófica. El SHO debe ser tratado de forma sintomática, por ejemplo indicando reposo, infusión intravenosa de electrolitos, o expansores de plasma y heparina.

Debido a que con frecuencia las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a FIV, tienen anomalías de las trompas de Falopio, la incidencia de embarazos ectópicos podría aumentar. Por lo tanto, es importante la confirmación temprana de embarazo intrauterino mediante ecografía.

La incidencia de malformaciones congénitas después de Tecnologías de Reproducción Asistida (ART) puede ser ligeramente mas elevado que después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente más elevada esta relacionada con diferencias en las características de los progenitores (por ej. edad de la madre, características del semen) y con una mayor incidencia de gestaciones múltiples después de la ART. No existen indicios de que el uso de antagonistas de la GnRH durante el uso de ART este asociado con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En los estudios clínicos que evaluaron más de 1000 neonatos se demostró que la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos después del tratamiento de HOC con Orgalutran® es comparable a la informada después del tratamiento de HOC utilizando un agonista de la GnRH.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Orgalutran® en mujeres que pesan menos de 50 kg a más de 90 kg.

PRECAUCIONES

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han investigado las interacciones de Orgalutran® con otros fármacos; por eso no puede excluirse las interacciones con los medicamentos de uso común.

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

0441

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos.

En animales, la exposición a ganirelix en el período de la implantación causó resorción de las crías (ver "Datos Preclínicos sobre Seguridad"). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos.

No se conoce si ganirelix se excreta con la leche materna.

El uso de Orgalutran® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver "Contraindicaciones").

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Orgalutran® puede causar una reacción dermatológica local en el lugar de inyección (principalmente enrojecimiento, con o sin hinchazón). En los estudios clínicos, una hora tras la inyección, la incidencia de al menos una reacción dermatológica local moderada o intensa por ciclo de tratamiento fue 12% en las pacientes tratadas con Orgalutran® y 25% en las pacientes tratadas con un agonista de la GnRH por vía subcutánea. Las reacciones locales desaparecen en general dentro de las 4 horas tras administración. Se informó malestar en el 0,3% de las pacientes.

Trastornos del sistema inmunológico:

En pacientes que recibieron Orgalutran® con FSH se informaron casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyeron diversos síntomas como, por ejemplo, erupción, hinchazón del rostro y disnea.

3

91

Organon Argentina S.A.Q.I.y C.
Dr. Hector M. Casado L.
APODERADO

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.
DR. HECTOR M. CASADO L.
APODERADO

Trastornos del sistema nervioso:

Cefaleas (0,4%)

Trastornos gastrointestinales:

Nauseas (0,5%)

Otras reacciones adversas citadas están relacionadas con el tratamiento para la hiperestimulación ovárica controlada en TRA, en particular dolor pélvico, distensión abdominal, SHO, embarazo ectópico y aborto espontáneo (ver también Advertencias).

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación en humanos puede causar una prolongación de la acción.

En caso de sobredosificación, el tratamiento con Orgalutran® deberá suspenderse (temporalmente).

No se dispone de datos de toxicidad aguda de Orgalutran® en humanos, pero no es probable que se presenten efectos tóxicos. Estudios clínicos con la administración de Orgalutran® por vía subcutánea a dosis únicas de hasta 12 mg no mostraron efectos adversos sistémicos. En estudios de toxicidad aguda en ratas y en monos sólo se observaron efectos tóxicos inespecíficos tras la administración intravenosa de ganirelix a dosis de más de 1 y 3 mg/kg, respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

No se han estudiado los efectos de Orgalutran® sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2° C y 30° C.

Guardar en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 y 5 jeringas prellenadas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 49.393

Elaborado en Schutzenstrasse 99-101, Ravensburg, Alemania.

Importado y comercializado por Organon Argentina S.A.Q.I y C.

Sucre 865 (1428) Ciudad de Buenos Aires

Tel. (011) 4 789-7500

Laboratorio: Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Ángel Mauro Sacramone, Farmacéutico

Fecha de última revisión: /...../.....

RA 2450 CCDS 5 (4.1)

8

8

[Handwritten signature]

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I y C.
DEPARTAMENTO DE CALIDAD
APROBADO
[Handwritten signature]