

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Orgalutran 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 0,25 mg de ganirelix dans 0,5 mL de solution aqueuse. Le principe actif, le ganirelix (DCI), est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). Les acides aminés en position 1, 2, 3, 6, 8 et 10 du décapeptide naturel GnRH ont été substitués, donnant le [N-Ac-D-Nal (2)¹, D-pClPhe², D-Pal(3)³, D-hArg(Et2)⁶, L-hArg(Et2)⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH d'un poids moléculaire de 1570,4.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orgalutran est indiqué dans la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH) ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Orgalutran ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité.

Posologie

Orgalutran est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH ou la corifollitropine alfa peut commencer au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour des règles. Orgalutran (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour de l'administration de FSH ou le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour suivant l'administration de la corifollitropine alfa. Le jour d'initiation du traitement par Orgalutran est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant.

Le début du traitement par Orgalutran peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par Orgalutran au 5^{ème} ou au 6^{ème} jour de la stimulation. Orgalutran et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Cependant, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant (voir rubrique 5.1). Le traitement quotidien par Orgalutran doit être poursuivi jusqu'au jour d'obtention d'un nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG).

Moment de la dernière injection

En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'Orgalutran, ainsi que celui entre la dernière injection d'Orgalutran et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures, dans le cas contraire, un pic prématuré de LH risque de survenir. En conséquence, lorsqu'Orgalutran est injecté au cours de la matinée, le traitement par Orgalutran doit être poursuivi pendant toute la période du traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.

Lorsqu'Orgalutran est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection d'Orgalutran devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.

Orgalutran s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement.

Le besoin d'un support de la phase lutéale pendant les cycles sous Orgalutran n'a pas été étudié. Dans les études cliniques, le support de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude ou selon le protocole clinique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les sujets présentant une insuffisance rénale n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation d'Orgalutran est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Les sujets présentant une insuffisance hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation d'Orgalutran est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Orgalutran doit être administré par voie sous-cutanée de préférence dans la cuisse. Pour éviter une lipodystrophie, le point d'injection doit être changé d'une injection à l'autre. La patiente ou son partenaire, peuvent réaliser eux-mêmes les injections d'Orgalutran, à condition qu'ils aient été convenablement formés et qu'ils aient accès à un avis compétent.

Une/des bulle(s) d'air peuvent apparaître dans la seringue préremplie. Ceci est attendu, et l'élimination de la/des bulle(s) d'air n'est pas nécessaire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la section 6.1.
- Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH.

- Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.
- Grossesse ou allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique. Depuis la commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité (à la fois généralisées et locales) ont été rapportés avec Orgalutran, dès la première dose. Ces événements comprennent anaphylaxie (y compris choc anaphylactique), angio-œdème et urticaire (voir section 4.8). Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Orgalutran doit être arrêté et un traitement approprié administré. En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.

Allergie au latex

Le capuchon de l'aiguille contient du caoutchouc naturel sec/latex qui entre en contact avec l'aiguille et peut occasionner des réactions allergiques (voir section 6.5).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHSO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHSO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.

Grossesse extra-utérine

Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des fécondations *in vitro* (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.

Malformations congénitales

L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveau-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.

Femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg

La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par injection, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les médicaments libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du ganirelix chez la femme enceinte. Chez les animaux, une exposition au ganirelix au moment de l'implantation a abouti à une résorption de la portée (voir rubrique 5.3). On ignore la pertinence de ces données chez l'homme.

Allaitement

On ignore si le ganirelix est excrété dans le lait maternel.

L'utilisation d'Orgalutran est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le ganirelix est utilisé pour traiter les femmes sous hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée. Le ganirelix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH qui pourraient autrement survenir chez ces femmes pendant la stimulation ovarienne.

Pour la posologie et la méthode d'administration, voir la rubrique 4.2.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par Orgalutran en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. Des effets indésirables similaires sont attendus avec Orgalutran utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés conformément au système classe-organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). La fréquence des réactions d'hypersensibilité (très rare, $< 1/10\ 000$) est issue de l'expérience post-marketing.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, gonflement du visage, dyspnée, anaphylaxie (y compris choc anaphylactique), angio-œdème et urticaire) ¹ Aggravation d'un eczéma pré-existant ²
<i>Affections du système nerveux</i>	Peu fréquent	Céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Peu fréquent	Nausées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réaction cutanée locale au site d'injection (principalement rougeur, avec ou sans gonflement) ³
	Peu fréquent	Malaises

¹ Des cas ont été signalés, dès la première dose, chez des patients recevant Orgalutran.

² Rapporté chez un sujet après la première dose d'Orgalutran.

³ Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHSO (voir rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut aboutir à une durée d'action prolongée.

Aucune donnée sur la toxicité aiguë d'Orgalutran chez l'homme n'est disponible. Les études cliniques avec administration sous-cutanée d'Orgalutran à des doses uniques allant jusqu'à 12 mg n'ont pas révélé d'effet indésirable systémique. Il a été seulement observé au cours des études de toxicité aiguë chez les rats et les singes, des symptômes de toxicité non spécifique, tels que hypotension et bradycardie, après administration intraveineuse de ganirelix avec, respectivement, plus de 1 et 3 mg/kg.

En cas de surdosage, le traitement par Orgalutran doit être (temporairement) arrêté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, de l'hypothalamus et analogues, antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines, code ATC : H01CC01.

Mécanisme d'action

Orgalutran est un antagoniste de la GnRH, qui module l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. De ce fait, une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes survient, sans la stimulation initiale que l'on constate avec les agonistes de la GnRH. A la suite de l'administration de multiples doses de 0,25 mg d'Orgalutran à des femmes volontaires, les concentrations sériques en LH diminuaient au maximum de 74 %, 4 heures après l'injection et celles en FSH et E₂ respectivement de 32 % et 25 %, 16 heures après l'injection. Les taux sériques hormonaux revenaient aux valeurs de pré-traitement dans les 2 jours suivant la dernière injection.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patientes en cours de stimulation ovarienne contrôlée, la durée médiane du traitement avec Orgalutran était de 5 jours. Pendant le traitement par Orgalutran, l'incidence moyenne des élévations de LH (> 10 UI/L) avec une élévation concomitante de la progestérone (> 1 ng/mL) a été de 0,3 - 1,2 % comparée à 0,8 % pendant le traitement par agoniste de la GnRH. On a observé une tendance à l'augmentation de l'incidence des élévations de LH et de la progestérone chez les femmes présentant un poids corporel élevé (> 80 kg), mais aucun effet sur les résultats cliniques n'a été observé. Cependant, étant donné le faible nombre de patientes traitées à ce jour, un effet ne peut pas être exclu. En cas de réponse ovarienne importante, résultant soit d'une forte exposition aux gonadotrophines au début de la phase folliculaire soit d'une haute réactivité ovarienne, des pics prématurés de LH peuvent survenir plus tôt que le 6^{ème} jour de stimulation. L'initiation du traitement par Orgalutran au 5^{ème} jour de la stimulation peut empêcher ces pics prématurés de LH sans compromettre les résultats cliniques.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études contrôlées avec Orgalutran associé à la FSH, utilisant un protocole long avec un agoniste de la GnRH comme référence, le traitement par Orgalutran a permis une croissance folliculaire plus rapide pendant les premiers jours de stimulation, mais la cohorte de follicules en voie de maturation finale était légèrement plus réduite et a sécrété en moyenne des taux moindres d'estradiol. Ce profil différent de la croissance folliculaire nécessite que les ajustements des doses de FSH soient basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant. Des études cliniques comparatives similaires avec la corifollitropine alfa utilisant soit un antagoniste de la GnRH soit un protocole agoniste long n'ont pas été réalisées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques après administrations sous-cutanées répétées d'Orgalutran (une injection quotidienne) sont comparables à ceux observés après une dose unique sous-cutanée. Des taux plasmatiques à l'équilibre d'environ 0,6 ng/mL sont atteints en 2 à 3 jours, après administration répétée de 0,25 mg/ jour.

L'analyse pharmacocinétique indique une relation inverse entre le poids corporel et les concentrations sériques d'Orgalutran.

Absorption

Après une administration unique sous-cutanée de 0,25 mg, les taux sériques de ganirelix augmentent rapidement et atteignent leurs niveaux maximaux (C_{max}) approximativement de 15 ng/mL en 1 à 2 heures (t_{max}). La biodisponibilité d'Orgalutran après administration sous-cutanée est d'environ 91%.

Biotransformation

Le composant principal circulant dans le plasma est le ganirelix. Le ganirelix est aussi le composant principal trouvé dans l'urine. Les fèces ne contiennent que des métabolites. Les métabolites sont des petits fragments peptidiques formés par hydrolyse enzymatique du ganirelix survenant en des sites limités. Le profil métabolique d'Orgalutran chez l'homme est semblable à celui trouvé chez l'animal.

Elimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est d'environ 13 heures et la clairance est d'environ 2,4 L/h. L'excrétion se fait par les fèces (environ 75%) et l'urine (environ 22%).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, basées sur des études de sécurité pharmacologique, de toxicité et de génotoxicité à doses répétées, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de reproduction réalisées avec le ganirelix chez le rat à des doses allant de 0,1 à 10 µg/kg/jour par voie sous-cutanée et chez le lapin à des doses allant de 0,1 à 50 µg/kg/jour par voie sous-cutanée ont montré une augmentation du taux de résorption des portées dans les groupes de dose les plus élevées. Aucun effet tératogène n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique ;

Mannitol ;

Eau pour préparations injectables.

Le pH peut avoir été ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et de l'acide acétique.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues pré-remplies à usage unique (verre siliconé de type I), contenant 0,5 mL de solution aqueuse, stérile, prête à l'emploi, fermées par un piston en caoutchouc ne contenant pas de latex. Chaque seringue pré-remplie est munie d'une aiguille **protégée par un capuchon en caoutchouc naturel sec/latex qui entre en contact avec l'aiguille** (voir section 4.4).

Fourni en boîtes contenant 1 ou 5 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Examinez la seringue avant utilisation. Utilisez la seringue uniquement si la solution est limpide, ne contient pas de particules et si son conditionnement n'a pas été endommagé.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/130/001, 1 seringue pré-remplie
EU/1/00/130/002, 5 seringues pré-remplies

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 mai 2000
Date du dernier renouvellement : 10 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.